

Université de Montréal

**Étude de la perfusion cérébrale régionale dans le trouble
comportemental en sommeil paradoxal**

par

Mélanie Vendette

Département de psychologie

Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Arts et Sciences
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor
en neuropsychologie clinique
option recherche et intervention

décembre, 2012

© Mélanie Vendette, 2012

Résumé

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) se caractérise par une perte de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal et par des manifestations motrices élaborées souvent associées au contenu onirique. Le TCSP peut apparaître sous une forme idiopathique (TCSPi), mais il est fréquemment lié à certains désordres neurodégénératifs, dont les synucléinopathies. Des marqueurs biologiques des synucléinopathies, tels que la présence d'anomalies au plan de la motricité, de la détection des odeurs ainsi que de la discrimination des couleurs, ont été retrouvés dans le TCSPi. De plus, des perturbations de l'activité cérébrale en neuroimagerie ainsi que du fonctionnement cognitif ont été observées chez ces patients. Des études ont démontré que le TCSPi pouvait précéder l'apparition d'une maladie de Parkinson (MP) ou d'une démence à corps de Lewy (DCL). Ceci suggère que le TCSPi représenterait un facteur de risque des synucléinopathies.

L'objectif principal du présent projet est d'étudier les anomalies du débit sanguin cérébral régional (DSCr) de repos avec la tomographie par émission monophotonique (TEM) dans le TCSPi. Deux études ont été réalisées. La première visait à comparer le DSCr entre des patients avec un TCSPi et des sujets sains, puis d'explorer la relation entre l'activité cérébrale et la présence de marqueurs biologiques des synucléinopathies. Les résultats ont montré une diminution de la perfusion cérébrale dans les régions frontales et pariétales ainsi qu'une augmentation de la perfusion au niveau du pont, du putamen et des hippocampes chez les patients avec un TCSPi. Une relation significative entre la performance des sujets avec un TCSPi à une épreuve de discrimination des couleurs et la perfusion cérébrale au niveau des régions frontales et occipitales a été mise en évidence. Dans l'ensemble, ces résultats ont

démontré des anomalies du DSCr chez les patients avec un TCSPi qui sont similaires à celles observées par d'autres études en neuroimagerie dans la MP. Ceci suggère des atteintes neuroanatomiques semblables entre ces pathologies.

La seconde étude en TEM a été effectuée dans le but d'examiner les modifications du DSCr associées aux perturbations du fonctionnement cognitif dans le TCSPi. Pour ce faire, le DSCr a été comparé entre un sous-groupe de patients avec un TCSPi et un trouble cognitif léger (TCL), un sous-groupe de patients avec un TCSPi sans TCL et un groupe de sujets sains. Les résultats ont montré que seuls les patients avec un TCSPi et un TCL présentaient une diminution de la perfusion cérébrale dans les aires corticales postérieures (occipitales et temporo-pariétales). Ces observations sont similaires à celles rapportées dans la MP avec démence et la DCL dans les études en neuroimagerie.

En conclusion, les résultats de ces deux études ont montré des perturbations du DSCr dans le TCSPi, similaires à celles observées dans les synucléinopathies. Par ailleurs, nos résultats ont mis en évidence que les patients avec un TCSPi et un TCL présentaient les mêmes anomalies de la perfusion cérébrale que les patients avec une MP avec démence et/ou une DCL. La présence de tels marqueurs des synucléinopathies dans le TCSPi suggère que ces patients pourraient être plus à risque d'évoluer vers ce type de maladie neurodégénérative.

Mots-clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal, neuroimagerie fonctionnelle, tomographie par émission monophotonique, débit sanguin cérébral régional de repos, trouble cognitif léger, maladies neurodégénératives, démence.

Abstract

Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by intermittent loss of normal atonia during REM sleep and elaborate motor activity associated with dreams. RBD may occur in an idiopathic form (iRBD), but is frequent in neurodegenerative diseases characterized by alpha-synuclein deposition such as Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). Biomarkers of synucleinopathies, such as motor, olfaction and color discrimination dysfunctions have been found in patients with iRBD. Moreover, impaired cerebral activities with neuroimaging and cognitive perturbations have also been detected in those patients. Longitudinal studies have demonstrated that iRBD might precede PD or DLB by several years. This suggests that iRBD could represent a risk factor of synucleinopathies.

The goal of the present research was to investigate the resting regional cerebral blood flow (rCBF) in an iRBD sample using single photon emission computerized tomography (SPECT) neuroimaging. This led to two different studies. The aim of the first study was to compare the rCBF between a group of patients with iRBD and a group of healthy control subjects, and to explore correlations between rCBF of iRBD patients and markers of synucleinopathies. The results of this study showed that compared to controls, iRBD patients had decreased perfusion in frontal and parietal cortical regions and an increased perfusion in pons, putamen and hippocampus bilaterally. Moreover, a significant correlation between brain perfusion in frontal and occipital cortex and performance on a color discrimination test was found in iRBD patients. The brain perfusion anomalies observed in our iRBD patients are similar to those

observed in PD in functional neuroimaging studies, suggesting similar neuroanatomic basis between these two pathologies.

The objective of the second study was to investigate brain perfusion changes associated with mild cognitive impairment (MCI) in iRBD. We compared rCBF of a sub-group of patients with iRBD and MCI, a sub-group of patients with iRBD without MCI and a group of healthy control subjects. The results showed that only iRBD with MCI showed decreased perfusion in posterior brain regions, in occipital and temporo-parietal areas. These anomalies found in iRBD with MCI are similar to those reported in other studies in PD patients with dementia (PDD) and DLB in neuroimaging studies.

To conclude, the results of this research showed brain perfusion abnormalities in iRBD patients similar to those found in synucleinopathies. One of our studies demonstrated a specific pattern of cerebral anomalies with SPECT, similar to those found in PDD and DLB, in patients with iRBD and MCI compared to iRBD without MCI. These biomarkers of synucleinopathies in iRBD suggest that these patients might be at higher risk to develop a neurodegenerative disease associated with alpha synuclein deposition..

Keywords : REM sleep behavior disorder, functional neuroimaging, single photon emission computerized tomography, regional cerebral blood flow, mild cognitive impairment, neurodegenerative disease, dementia.

Table des matières

Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations en français	x
Liste des abréviations en anglais	xii
Remerciements.....	xiv
1. Introduction.....	1
1.1. Introduction générale.....	2
1.2. Introduction au sommeil normal.....	4
1.2.1. Définition et fonctions du sommeil.....	4
1.2.2. Caractéristiques des différents stades de sommeil	4
1.2.3. Le stade de sommeil paradoxal.....	6
1.2.3.1. Caractéristiques physiologiques du sommeil paradoxal	6
1.2.3.2. Fonctions du sommeil paradoxal	8
1.2.3.3. Mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal.....	9
1.3. Description du TCSP.....	12
1.3.1. Sémiologie.....	12
1.3.2. Données démographiques et épidémiologiques	13
1.3.3. Physiopathologie	14
1.4. TCSP et maladies neurodégénératives.....	17
1.4.1. TCSP et synucléinopathies	17
1.4.2. Neurophysiopathologie du TCSP dans les synucléinopathies	18
1.4.3. Évolution du TCSPi vers une synucléinopathie	19
1.4.4. Étude des marqueurs des synucléinopathies dans le TCSPi.....	20
1.4.4.1. Anomalies motrices dans le TCSPi.....	20
1.4.4.2. Anomalies autonomiques dans le TCSPi	22
1.4.4.3. Anomalies sensorielles dans le TCSPi	22
1.4.4.4. Anomalies du fonctionnement cognitif dans le TCSPi.....	24
1.4.4.5. Anomalies en neuroimagerie dans le TCSPi.....	27
2. Objectifs et hypothèses.....	31

3. Méthodologie et résultats	34
3.1. Article I	31
3.2. Article II	58
4. Discussion	88
4.1. Études en TEM et en TEP dans les synucléinopathies	90
4.2. Marqueurs des synucléinopathies dans le TCSPi et risque de conversion	97
4.3. Le TCSP comme prodrome d'une synucléinopathie?	105
4.4. Limites méthodologiques de nos études.....	110
4.5. Directions pour les études futures.....	112
Annexe 1 Critères diagnostiques du TCSP	i
Annexe 2 Critères diagnostiques du TCL	ii
Annexe 3 Critères diagnostiques du TCL dans la MP	iii
Curriculum Vitea.....	iv

Liste des tableaux

Article I

Tableau 1.	Demographic and clinical characteristics of participants.....	52
Tableau 2.	Brain regions with significant ($p \leq 0.01$) between-group rCBF changes.....	53
Tableau e-1.	Polysomnographic variables of participants.....	54
Tableau e-2.	Correlations between rCBF and markers of neurodegeneration.....	55

Article II

Tableau 1.	Neuropsychological performance.....	80
Tableau 2.	Between-group differences in regional cerebral blood flow (hypoperfusion) significant at $p_{corrected} < 0.05$	81
Tableau 3.	Between-group differences in regional cerebral blood flow (hyperperfusion) significant at $p_{corrected} < 0.05$	82
Tableau e-1.	Demographic, clinical and polysomnographic variables.....	83
Tableau e-2.	Between-group differences in regional cerebral blood flow significant at $p_{uncorrected} < 0.01$	84

Liste des figures

Introduction

Figure 1.	Mécanismes neurophysiologiques de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal [Adaptée de Boeve et al., 2007a].....	11
Figure 2.	Neurophysiopathologie du TCSP [Adaptée de Boeve et al., 2007a]	15

Méthodologie et résultats

Article I

Figure 1.	rCBF decrease (A) and increase (B) in patients with iRBD in comparison with controls.....	56
Figure 2.	Correlations between rCBF in the middle frontal gyrus and FM-100 adjusted score in iRBD.....	57
Figure 3.	Correlations between rCBF in uncus and UPSIT-12 adjusted score in iRBD.....	57

Article II

Figure 1.	Results of regional cerebral blood flow (rCBF) difference between rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) patients with mild cognitive impairment (RBD-MCI) and RBD patients without MCI (RBD-NoMCI). A: Brain areas in which rCBF is lower in RBD-MCI than in RBDNoMCI patients. B: Brain areas in which rCBF is higher in RBD-MCI than in RBD-NoMCI patients.....	86
Figure 2.	Results of regional cerebral blood flow (rCBF) difference between rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) patients with mild cognitive impairment (RBD-MCI) and control subjects. A: Brain areas in which rCBF is lower in RBD-MCI patients than in controls. B: Brain areas in which rCBF is higher in RBD-MCI patients than in controls.....	86

Figure e-1.	Results of regional cerebral blood flow (rCBF) difference between rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) patients without mild cognitive impairment (RBD-NoMCI) and control subjects. A: Brain areas in which rCBF is lower in RBD-NoMCI patients than in controls. B: Brain areas in which rCBF is higher in RBD-NoMCI patients than in controls.....	87
-------------	--	----

Discussion

Figure 1.	Profil d'activation cérébrale dans la MP sans démence [Adaptée de Ma et al., 2007]	93
-----------	--	----

Liste des abréviations en français

DCL	Démence à corps de Lewy
DSCr	Débit Sanguin cérébral régional
EEG	Électroencéphalographie
EMG	Électromyographie
EOG	Électrooculographie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LC	Locus coeruleus
MA	Maladie d'Alzheimer
MCFR	Magnocellulaires de la formation réticulée
MND	Maladie neurodégénérative
MP	Maladie de Parkinson
NR	Noyau du Raphé
NSLD	Noyau souslatérodorsal
NTPP	Noyaux tegmentaires pédonculonpontins
NTLD	Noyaux tegmentaires latérodorsaux
TCL	Trouble cognitif léger
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TCSPi	Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique

TEM	Tomographie par émission de positron monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positron
PC	Pré-coeruleus
PGO	Ponto-géniculo-occipitales
PTL	Pont tegmentaire latéral
SGPAvl	Substance grise périaqueducal ventrolatérale
SOL	Sommeil à ondes lentes
SP	Sommeil paradoxal
PSG	Polysomnographie

Liste des abréviations en anglais

DLB	Dementia with Lewy body
DTI	Diffusion tensor imaging
iRBD	Idiopathic Rapid eye movement sleep behavior disorder
PD	Parkinson's Disease
PDD	Parkinson's Disease with dementia
PDRP	Parkinson's disease related pattern
rCBF	Regional cerebral blood flow
RBD	Rapid eye movement sleep behavior disorder
REM	Rapid eye movement
SPECT	Single photon emission computerized tomography
VBM	Voxel based morphometry

*À mon père,
Michel Vendette
(1956-2005)*

Remerciements

Quand j'ai commencé en 2003 au «Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques», qui est aujourd'hui le «CÉAMS», j'étais étudiante au baccalauréat. Aujourd'hui, je termine cette grande aventure, dix ans plus tard, avec de beaux diplômes universitaires, mais surtout, avec les plus beaux souvenirs qui soient. C'est pour tous ces beaux souvenirs que je tiens à remercier ceux et celles que j'ai croisés durant cette grande aventure des dix dernières années.

Je voudrais commencer par mon directeur de recherche, Jacques Montplaisir, que je remercie pour son soutien, son écoute et son respect. Je me sens privilégiée, car j'ai eu la chance d'avoir un directeur humain et compréhensif. Merci Jacques pour toutes les belles opportunités que tu m'as données. Je souhaiterais aussi remercier mon codirecteur de recherche, Jean-François Gagnon, avec qui la relation de départ n'a pas été facile, mais nous avons appris à nous apprivoiser. Merci d'avoir été aussi présent et impliqué. Tu es un directeur dévoué et j'ai eu énormément de chance de t'avoir.

Je voudrais aussi remercier tous les gens du «CÉAMS» et vous dire à quel point vous contribuez tous et chacun à rendre le labo accueillant et agréable à travailler. En commençant naturellement par Mireille, la «bienveillante» du labo. Merci Mireille pour la porte de ton bureau toujours ouverte et les discussions que nous avons eues. Je souhaiterais aussi remercier Dominique et Marie-Josée pour leurs judicieux conseils et les jasettes de cadres de portes. Merci à Jean et Gaétan pour toutes les fois où vous avez résolu mes petits problèmes. J'aimerais également dire un grand merci à Régine de m'avoir transmis son savoir avec autant de passion. Je remercie tous les chercheurs du «CÉAMS» et en particulier Nadia Gosselin, qui m'a fait connaître le labo du sommeil. Je souhaiterais également remercier Anne Décary pour m'avoir fait confiance pour ses projets de recherche. Merci aussi à Ron Postuma pour sa grande contribution. J'aimerais dire merci à tous les étudiants, dont les vieilles de la vieille, Marie-Hélène, Jessica, Évelyne et Martha, ainsi qu'aux petits nouveaux que je n'ai pas eu la chance de cotoyer très longtemps (Véronique, Maria, Jessica, Isabelle). Finalement, je

voudrais remercier les assistantes de recherche et les techniciennes qui font un travail remarquable, Sonia, Sylvie, Hélène, Sophie, Tyna, Catherine. Merci à tous.

Je tiens également à souligner le soutien de la gang de filles de neuropsychologie de l'Université de Montréal (Josie-Anne, Mylène, Karine, Marie-Andrée, Marianne, Judith, Jessica et Marie-Christine). Merci les filles et j'espère que nous aurons l'occasion de nous faire des BBQ pendant de nombreuses années encore.

Pour finir, je voudrais dire merci à mes amis et ma famille qui m'ont grandement supportée à travers toutes ces années. Un gros merci à Jimmy pour ses profonds sujets de discussion, à Mélanie pour ses petites soirées réconfortantes, à Stella pour sa grande amitié et ses points de vue de psychodynamicienne, à Sophie pour sa présence et son écoute ainsi qu'à Rebecca qui est toujours présente pour moi même à l'autre bout de la planète. Merci d'être là dans ma vie les amis. Je remercie également de tout cœur toute ma famille, dont ma mère Sylvie. Un merci particulier à ma cousine d'amour Mélissa et mon cousin Alex. Je voudrais aussi remercier ma belle-famille, dont Danielle, Michel, Bob et Lise. Merci pour votre amour, votre présence et votre générosité. Finalement, merci à mon amoureux Maxime, qui a partagé avec moi les moments les plus intenses et qui a su me réconforter et m'encourager. Merci d'être là et de m'amener à dépasser mes limites.

1. Introduction

1.1. Introduction générale

Le vieillissement de la population entraîne une émergence du nombre d'individus atteints de maladies neurodégénératives (MND) qui évoluent vers la démence. Actuellement au Canada, la prévalence de personnes souffrant d'une démence liée à la maladie d'Alzheimer (MA) ou à une autre MND s'établit à 1,5%. Toutefois, cette prévalence devrait doubler d'ici 20 ans et atteindre 2,8% de la population canadienne générale (Raz-de-marée, Société Alzheimer du Canada, 2010). Ceci est lourd de conséquences et confirme l'importance de mener des travaux de recherche sur la détection précoce des MND, notamment par le biais d'études portant sur les facteurs de risque cliniques et les marqueurs biologiques associés au développement de ces maladies.

Les recherches sur le sommeil ont beaucoup contribué à la compréhension des MND. En effet, il a été démontré que des anomalies spécifiques du sommeil étaient propres à certaines MND et pouvaient aider au diagnostic différentiel (Petit, Gagnon, Fantini, Ferini-Strambi & Montplaisir, 2004). Depuis quelques décennies, plusieurs recherches sur le sommeil ont été effectuées sur un trouble particulier du sommeil paradoxal (SP) qui se présente souvent en association avec les MND de la catégorie des synucléinopathies, dont font partie la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystémique (Gagnon, Postuma, Mazza, Doyon & Montplaisir, 2006a). La première description clinique de ce trouble du SP a été effectuée par des chercheurs du Minnesota (Schenck, Bundlie, Ettinger & Mahowald, 1986). En effet, ils ont observé chez certains de leurs patients, surtout des hommes âgés de plus de 50 ans, la présence de comportements indésirables, souvent violents, au cours

du SP. Ce type de manifestations est désormais connu sous le nom de trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP). Ce désordre du sommeil apparaît le plus souvent en association avec un désordre neurodégénératif, mais il peut se présenter sous la forme idiopathique (TCSPi), sans condition médicale associée. Toutefois, des études récentes ayant effectué le suivi de patients avec un TCSPi, ont montré qu'entre 40 à 65% de ces patients évoluaient vers une synucléinopathie sur une période d'environ 10 à 15 ans après le diagnostic de TCSP (Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2009a; Postuma, Gagnon, & Montplaisir, 2012a; Schenck, Bundlie & Mahowald, 2003). Différents marqueurs biologiques des synucléinopathies sont identifiables chez certains patients avec un TCSPi. Ainsi, des atteintes subtiles de la motricité, de l'olfaction et de la discrimination des couleurs peuvent être décelées chez ces patients (Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009b; Postuma, Lang, Massicotte-Marquez, & Montplaisir, 2006). D'autres études ont également démontré des anomalies de la perfusion et/ou du métabolisme cérébral en neuroimagerie fonctionnelle (pour un relevé de la littérature, voir Boeve, 2010). Des perturbations sur le plan du fonctionnement cognitif ont aussi été observées (pour un relevé de la littérature, voir Gagnon, Bertrand & Génier-Marchand, 2012). Ceci suggère que le TCSPi serait un facteur de risque des synucléinopathies. L'étude des marqueurs biologiques des synucléinopathies dans le TCSPi pourrait permettre d'identifier de façon précoce les patients à risque de progresser vers de telles pathologies. Ceci ouvrirait la voie éventuellement à la mise sur pied de plans d'intervention pharmacologique qui pourraient permettre de ralentir le processus neurodégénératif.

C'est dans ce contexte que les travaux de recherche de la présente thèse ont été élaborés avec comme objectif principal d'étudier la nature des modifications de la perfusion cérébrale de

repos des patients avec un TCSPi à l'aide de la tomographie par émission de positron monophotonique (TEM). Les résultats de ces travaux ont mené à la réalisation de deux articles de recherche qui sont présentés dans la seconde section de cet ouvrage et discutés ensuite dans la troisième section. Débutons d'abord par une brève introduction sur le sommeil normal et le stade de SP, ainsi que sur le TCSP et son lien avec les synucléinopathies.

1.2. Introduction au sommeil normal

1.2.1. Définition et fonctions du sommeil

Le sommeil est défini comme un état de conscience altéré (Carskadon & Bement, 2005a). Cependant, cet état est loin d'être passif. En effet, plusieurs fonctions biologiques sont régulées durant les différents stades de sommeil. Notamment, des changements sont observés au niveau de l'activité cérébrale, de la réponse du système nerveux autonome, du rythme cardiaque et respiratoire ainsi que de la sécrétion hormonale et de la température corporelle. Le sommeil n'a pas seulement une fonction de récupération énergétique pour l'organisme. Plusieurs études ont démontré que les différents stades de sommeil sont impliqués dans la régulation de diverses fonctions biologiques ainsi que dans la maturation neuronale et la consolidation mnésique (Siegle, 2005a).

1.2.2. Caractéristiques des différents stades de sommeil

L'étude du sommeil en laboratoire est possible grâce à l'enregistrement polysomnographique (PSG) qui permet de capter simultanément plusieurs signaux électrophysiologiques

comprenant l'électroencéphalographie (EEG), l'électrooculographie (EOG) et l'électromyographie (EMG) (Carskadon & Rechtschaffen, 2005b). La PSG a permis de distinguer deux principaux états de sommeil, soit le sommeil à ondes lentes (SOL) et le sommeil paradoxal (SP). Ses deux grands états de sommeil se caractérisent par des manifestations particulières sur le plan de l'EEG, de l'EOG et de l'EMG (Carskadon & Rechtschaffen, 2005b). Le SOL est divisé en quatre stades, soit les stades 1, 2, 3 et 4, qui vont d'un sommeil plus léger à un sommeil progressivement plus profond. Au cours du stade 1 du SOL un ralentissement de l'EEG est observé, passant d'un rythme d'activité rapide bêta (supérieur à 13 Hertz (Hz)) vers un rythme alpha (8-12 Hz) et progressivement vers un rythme encore plus lent thêta (4-8 Hz). Les mouvements oculaires à l'EOG apparaissent de plus en plus lents et l'activité musculaire commence à se relacher tranquillement. L'EMG montre la présence d'une activité musculaire tonique, ce qui fait état de la possibilité de mouvements musculaires. Le stade 2 du SOL se caractérise par une activité de type thêta à l'EEG. Toutefois, au cours de ce stade de sommeil, des ondes rapides de grandes amplitudes, appelées complexes K, sont observées sur le tracé EEG. De plus, des bouffées d'oscillations rapides ayant un rythme de 8 à 14Hz, nommées fuseaux de sommeil, sont également observées sur l'EEG. Par ailleurs, les mouvements oculaires sur l'EOG sont pratiquement inexsistants et la présence d'une activité tonique est toujours perceptibles à l'EMG. Les stades 3 et 4 sont les stades les plus profonds du SOL qui se caractérisent par la présence d'une activité EEG très lente Delta (0,5-4Hz). L'activité sur le tracé de l'EOG montre très peu de mouvements oculaires et l'EMG affiche une activité tonique des muscles du corps. Un cycle de sommeil se caractérise par la succession de chacun des stades allant du stade 1 jusqu'au stade 4 et par un retour du stade 4 au stade 1. Un cycle de sommeil se termine par une période de sommeil

paradoxale. À l'opposé du SOL, le stade de SP se caractérise par une activité EEG rapide, similaire à celle de l'éveil ainsi que par la présence de mouvements oculaires rapides à l'EOG et par une perte complète du tonus musculaire à l'EMG.

1.2.3. Le stade de sommeil paradoxal

1.2.3.1. Caractéristiques physiologiques du sommeil paradoxal

Lors de l'enregistrement PSG, trois grandes caractéristiques physiologiques sont observables afin d'identifier le SP (Carskadon & Rechtschaffen, 2005b; Siegle, 2005b). On constate la présence d'une activité EEG désynchronisée, rapide et de faible amplitude, des mouvements oculaires rapides et une perte du tonus musculaire à l'EMG (atonie musculaire). Il est possible de classer les événements qui surviennent au cours du SP selon deux catégories; les événements toniques, qui surviennent sur toute la durée du SP, et les événements phasiques, qui surviennent sporadiquement au cours du SP.

1.2.3.1.1. Événements toniques du sommeil paradoxal

L'activité EEG désynchronisée ainsi que l'atonie musculaire font partie des événements toniques. La découverte de l'atonie musculaire en SP a été réalisée par une équipe de chercheurs de Lyon en France, grâce à leurs études lésionnelles chez le chat (Jouvet, 1962; Jouvet & Michel, 1959). C'est d'ailleurs ce qui fait le paradoxe du SP, « un cerveau actif halluciné dans un corps paralysé » (Jouvet, 1992). Les commandes motrices en provenance du cortex moteur sont interrompues au cours du SP. Seuls les muscles respiratoires, oculaires, ainsi que ceux de l'oreille interne peuvent être activés (Siegle, 2005b). La suppression du

tonus musculaire au cours du SP aurait une fonction de protection, puisque cela permettrait à l'organisme de se protéger contre le risque de blessures associé à l'activation du cortex moteur durant le rêve (Jouvet, 1992). C'est en effet au cours du stade de SP que les rêves se manifestent le plus souvent et avec le plus d'intensité (Dement, 1955). Si nous rêvons que nous courrons, les régions corticales motrices s'activent et envoient un signal aux muscles. D'autres régions du cerveau sont activées en SP pour envoyer un signal inhibiteur aux motoneurones de la moelle épinière évitant ainsi la possibilité de mouvement.

1.2.3.1.3. Événements phasiques du sommeil paradoxal

L'atonie musculaire en SP peut parfois être interrompue par des secousses musculaires (« twitches ») qui se manifestent par une bouffée d'activité dite phasique sur l'EMG mentonnier. Ces secousses musculaires s'accompagnent généralement d'une activité ponto-géniculo-occipitales (PGO), observable sur les dérivations des régions occipitales de l'EEG (Morrison & Bowker, 1975; Siegle, 2005b). Cette activité PGO est générée par les structures sous-corticales du tronc cérébral et se propage vers le cortex occipital via le corps genouillé latéral du thalamus. Ces phénomènes intermittents observés au cours du SP font partie des événements phasiques parmi lesquels on retrouve également les changements dans les rythmes respiratoires et cardiaques ainsi que la survenue des mouvements oculaires rapides. Aserinsky et Kleitman (1953) ont été les premiers à observer la présence des mouvements oculaires rapides au cours du SP, d'où l'appellation de sommeil « REM » pour « rapid eye movement sleep » en anglais.

1.2.3.1.3. Architecture du sommeil paradoxal

Le SP se manifeste tout au long de la nuit, mais les plus longues périodes de SP se présentent surtout à la fin de la nuit (Zulley, 1980). La première période de SP survient généralement de 60 à 90 minutes après l'endormissement, soit après un cycle de SOL. L'adulte en bonne santé passe environ 20-25 % de sa nuit en SP (Ohayon, Carskadon, Guilleminault & Vitiello, 2004). Le SP se modifie très peu avec le vieillissement normal (Redline et al., 2004). Toutefois, le SP peut être réduit dans certaines MND comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer (MA) (Petit et al., 2004).

1.2.3.2. Fonctions du sommeil paradoxal

Plusieurs théories ont été émises quant à la fonction du SP pour l'organisme (Siegle, 2005a). Notamment, selon les tenants de l'approche psychanalytique, le SP serait lié à l'émergence du rêve qui est une porte d'entrée vers les phénomènes de l'inconscient (Dement & Kleitman, 1957). D'un point de vue ontogénétique, le SP jouerait un rôle majeur dans la maturation cérébrale (Dang-Vu, Desseilles, Peigneux & Maquet, 2006). Finalement, en neurosciences, de nombreuses études ont démontré le rôle du SP dans la consolidation des événements en mémoire (Maquet et al., 2001; Siegle, 2001). En effet, une des premières études à mettre en évidence le rôle du SP dans la consolidation mnésique montrait une augmentation du Temps passé en SP chez la souris à la suite d'un apprentissage (Smith, Kitahama, Valatx & Jouvett, 1974). Une des hypothèses émises à cette époque était que la fonction du SP consistait à faire disparaître les traces mnésiques non nécessaires afin de permettre de nouveaux apprentissages (Crick & Mitchison, 1983). Plus tard, des études ont démontré que le SP jouerait un rôle dans la consolidation de la mémoire non-déclarative, soit au niveau de la mémoire procédurale,

alors que le SOL était plutôt impliqué dans la mémoire déclarative (Peigneux, Laureys, Delbeuck & Maquet, 2001). Aujourd'hui, les hypothèses vont dans le sens d'un rôle séquentiel du SP et du SOL dans le processus de consolidation mnésique (Diekelmann & Born, 2010). En effet, au cours du stade de SOL, l'hippocampe réactiverait la trace mnésique instable, alors que l'information serait transférée au cortex pendant la phase de SP, où de nouveaux liens se formeraient avec les traces mnésiques déjà existantes.

1.2.3.3. Mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal

Les premières études lésionnelles chez le chat ont démontré que les mécanismes neuronaux responsables de générer et réguler le SP sont situés au niveau du tronc cérébral (Jouvet, 1962; Jouvet & Michel, 1959). En effet, Jouvet et son équipe (1959; 1962) ont été les premiers à constater que le stade de SP persistait chez le chat dépourvu de cortex cérébral. Par la suite, des lésions neurotoxiques, effectuées chez l'animal, ont servi à démontrer que les structures essentielles au SP étaient surtout localisées dans la partie dorsale de la protubérance du tronc cérébral, soit au niveau du pont (Jones, 1991; Webster & Jones, 1988). Effectivement, c'est dans cette région du tronc qu'est localisé le noyau du sous-coeruleus, incluant le peri-locus coeruleus alpha, dont les cellules libèrent des neurotransmetteurs cholinergiques de façon tonique au cours du stade de SP (Sakai 1985; 1988; Sakai, Crochet & Onoe, 2001). Ainsi, pendant longtemps, il a été attribué aux cellules cholinergiques du noyau du peri-locus coeruleus alpha et des noyaux tegmentaires pédonculonpontins (NTPP) et latérodorsaux (NTLD) le rôle de système activateur du SP (aussi nommé « REM-ON ») (Jouvet & Delorme 1965; Sakai 1985; 1988; Siegle 2005b). Cependant, des études récentes ont montré que ces systèmes cholinergiques du pont ne seraient pas les principaux acteurs de la régulation du SP

(Boeve et al., 2007a; Lu, Sherman, Devor & Saper, 2006; Luppi et al, 2011). Les systèmes activateurs du SP seraient néanmoins localisés au niveau du noyau sous-coeruleus de la partie dorsale du pont, mais c'est au moyen d'une activité glutamaergique et gabaergique du pré-coeruleus (PC) et du noyau souslatérodorsal (NSLD) que le SP serait régulé.

En effet, les cellules du PC envoient des projections excitatrices glutamaergiques vers le cortex via le septum et le thalamus, générant ainsi l'activité EEG du SP (voir Figure 1). Les cellules du NSLD envoient des projections caudalement, d'une part directement vers les interneurons qui inhibent les motoneurons de la moelle épinière et indirectement via les cellules magnocellulaires de la formation réticulée (MCFR) qui inhibent ensuite les motoneurons de la moelle épinière. C'est ainsi que se produit le phénomène d'atonie musculaire au cours du SP. Par ailleurs, les cellules du PC et du NSLD déchargent fortement au cours du SP, mais elles sont complètement inhibées au cours des autres stades de sommeil et à l'éveil par les systèmes inhibiteurs du SP (aussi nommés les « REM-OFF »).

Parmi ces systèmes inhibiteurs du SP on retrouve les cellules de la substance grise périaqueducal ventrolatérale (SGPAvl) et les cellules du pont tegmentaire latéral (PTL) (voir Figure 1). Les cellules de la SGPAvl et du PTL sont activées d'une part par des projections hypocrétergiques des cellules de l'hypothalamus latéral et d'autre part par des projections noradrénergiques des cellules du locus coeruleus (LC) et sérotoninergiques des cellules des noyaux du raphé (NR) qui sont actifs au cours de l'éveil et des stades de sommeil à ondes lentes. Par ailleurs, les cellules de la SGPAvl et du PTL sont inhibées par les cellules cholinergiques des NTPP/NTLD. C'est ce qui permet la levée de l'inhibition du PC et du

NSLD et qui rend possible l'émergence du SP. À noter que les cellules de la SGPAvl et du PTL entretiennent des interconnexions inhibitrices avec le PC et le NSLD ce qui permet l'alternance des stades de sommeil à ondes lentes et de SP.

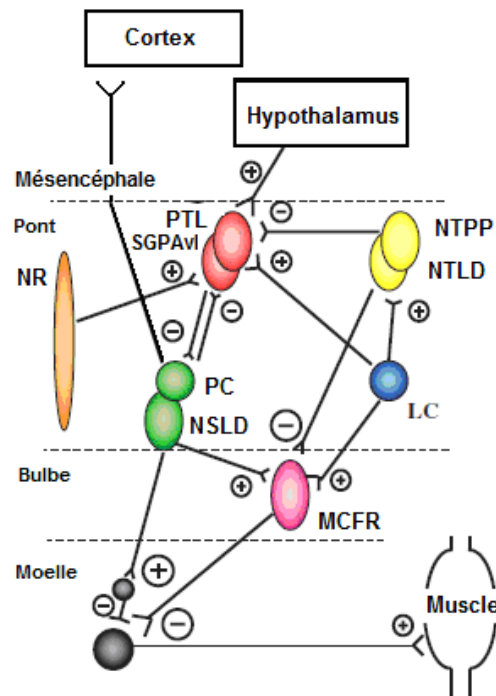


Figure 1. Mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal

[Adaptée de Boeve et al., 2007a]

Par ailleurs, les études lésionnelles chez l'animal ont également montré que la régulation de l'activité motrice en SP se ferait en fonction de deux systèmes moteurs distincts (Hendricks, Morrison & Mann, 1982; Jouvet et Delorme 1965; Lai & Siegle 1988; 1990). En effet, le premier système moteur serait responsable du processus d'atonie en SP et serait régulé par les neurones du NSLD (Boeve et al., 2007a; Lu et al., 2006; Luppi et al., 2011). Un second système moteur en SP, dont les mécanismes d'action sont encore peu documentés

actuellement, serait responsable d'inhiber l'activité locomotrice au cours du SP (Boeve et al., 2007a). Ce système inhibiteur pourrait être généré par l'activation des cellules de la jonction mésopontine ventrale, incluant le noyau rétrobulbaire, la substance noire, l'aire tegmentaire ventrale et le champ tegmentaire paralemniscal rostroventral du pont (Lai & Siegle, 1990). Une étude chez l'animal a démontré que la partie caudale de la jonction mésopontine ventrale pourrait être responsable de l'inhibition des systèmes de l'activation locomotrice puisqu'une lésion de cette région du cerveau entraînerait une augmentation de l'activité motrice phasique associée à l'élaboration de comportements moteurs complexes en SP (Lai, Hsieh, Nguyen, Peever & Siegel, 2008). Somme toute, une atteinte en parallèle des deux systèmes de régulation de l'activité musculaire en SP, soit celui responsable de générer l'atonie musculaire et celui responsable de supprimer l'activité locomotrice, serait à l'origine du trouble comportemental en sommeil paradoxal (Boeve et al., 2007a; Mahowald & Schenck, 2000).

1.3. Description du TCSP

1.3.1. Sémiologie

Le TCSP, aussi connu sous le nom de « Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) », est un désordre du SP associé à l'apparition de comportements moteurs indésirables qui seraient en lien avec le contenu des rêves (Schenck et al., 1986). Cette parasomnie se caractérise par une augmentation excessive de l'activité EMG tonique et/ou phasique au cours du SP telle que mesurée lors de l'enregistrement PSG (voir Annexe 1 pour les critères diagnostiques du TCSP). Les patients avec un TCSP présentent une perte de l'atonie musculaire normalement observée au cours du SP associée à l'élaboration de

comportements anormaux, particulièrement violents. Ces comportements peuvent être simples comme par exemple rire, parler ou encore crier, mais ils peuvent aussi être plus complexes, comme donner des coups de poing, des coups de pieds ou même sortir du lit et courir. Ces périodes d'agitations nocturnes peuvent provoquer des blessures importantes au patient ou à son partenaire de lit, comme des ecchymoses ou des fractures (Schenck & Mahowald, 2002). D'ailleurs, la majorité des cas rencontrés en clinique consultent à la suite de blessures occasionnées durant leur sommeil (Schenck, Hurwitz & Mahowald, 1993). Les comportements anormaux manifestés par les patients au cours du SP seraient liés au contenu de leur rêve (Schenck & Mahowald, 2002). Les patients avec un TCSP rapportent faire des rêves plus violents comparativement à des sujets contrôles alors qu'ils ont un niveau d'agressivité similaire durant la journée (Fantini, Corona, Clerici & Ferini-Strambi, 2005). De façon typique, les patients font des rêves d'attaque dans lesquels ils doivent se défendre et se battre contre des animaux ou des individus.

1.3.2. Données démographiques et épidémiologiques

La prévalence du TCSP dans la population générale est d'environ 0,5% chez les personnes âgées de 50 ans et plus (Ohayon, Caulet & Priest, 1997). Toutefois, la prévalence du TCSP augmente avec l'âge et pourrait ainsi atteindre jusqu'à 7% des personnes âgées entre 70 à 89 ans (Boot et al., 2012). Ce trouble du sommeil touche préférentiellement les hommes âgés de plus de 50 ans (Schenck & Mahowald, 2002), mais peut tout aussi bien affecter les femmes comme les hommes d'autres groupes d'âge. Le TCSP peut apparaître sous forme idiopathique, sans condition médicale concomitante. Il peut également survenir en association avec d'autres troubles du sommeil tels que la narcolepsie (Dauvilliers, Rompré, Gagnon, Vendette, Petit &

Montplaisir, 2007; Schenck & Mahowald, 1992) et les mouvements périodiques des jambes en sommeil (Fantini, Michaud, Gosselin, Lavigne & Montplaisir, 2002; Montplaisir, Michaud, Denesle & Gosselin, 2000). Par ailleurs, le TCSP apparaît fréquemment sous forme symptomatique (ou secondaire), en association avec certains troubles neurologiques ou désordres neurodégénératifs. Quelques cas de TCSP secondaire à un syndrome de Guillain-Barré (Cochen et al., 2005), de sclérose en plaques (Plazzi & Montagna, 2002) et d'épilepsie (Manni & Terzaghi, 2005) ont été répertoriés. Le plus souvent, le TCSP survient en association avec les désordres neurodégénératifs de la catégorie des synucléinopathies tels que la MP, la DCL et l'atrophie multisystémique (Gagnon et al., 2006a; Iranzo et al., 2006; Olson, Boeve & Silber, 2000; Postuma et al., 2009a; Schenck et al., 1996).

1.3.3. Physiopathologie

Le TCSP se caractérise principalement par des anomalies de l'activité musculaire au cours du stade de sommeil paradoxal. Une perte de l'atonie musculaire ainsi que la manifestation de comportements complexes sont observées chez ces patients au cours du SP. Lors de l'enregistrement PSG, on note une augmentation excessive de l'activité EMG tonique et/ou phasique durant le stade de SP. Ces éléments sont d'ailleurs essentiels au diagnostic du TCSP (voir Annexe 1 pour les critères diagnostiques du TCSP).

Une atteinte des systèmes neuronaux responsables de réguler l'activité musculaire au cours du SP serait à l'origine du TCSP (Boeve et al., 2007a; Mahowald & Schenck, 2000). Les études chez l'animal ont permis de démontrer qu'une lésion du NSLD de la région du sous-coeruleus localisé dans la partie dorsale du pont provoquait un SP sans atonie musculaire (Boeve et al.,

2007a; Lu et al. 2006) (Figure 2). Par ailleurs, la perte de l'atonie musculaire serait insuffisante à elle seule pour provoquer la survenue des comportements moteurs complexes qui se manifestent au cours du SP dans le TCSP. Ainsi, le TCSP serait causé par une atteinte en parallèle des systèmes responsables d'inhiber l'activité locomotrice durant le SP. Des études chez le chat ont montré qu'une lésion de la partie caudale de la jonction mésopontique ventrale aurait pour effet d'augmenter l'activité motrice phasique et provoquerait l'apparition de comportements moteurs complexes en SP (Lai et al., 2008). Toutefois, les mécanismes exacts par lesquels s'exerce cette inhibition de l'activité locomotrice en SP demeurent à être précisés davantage.

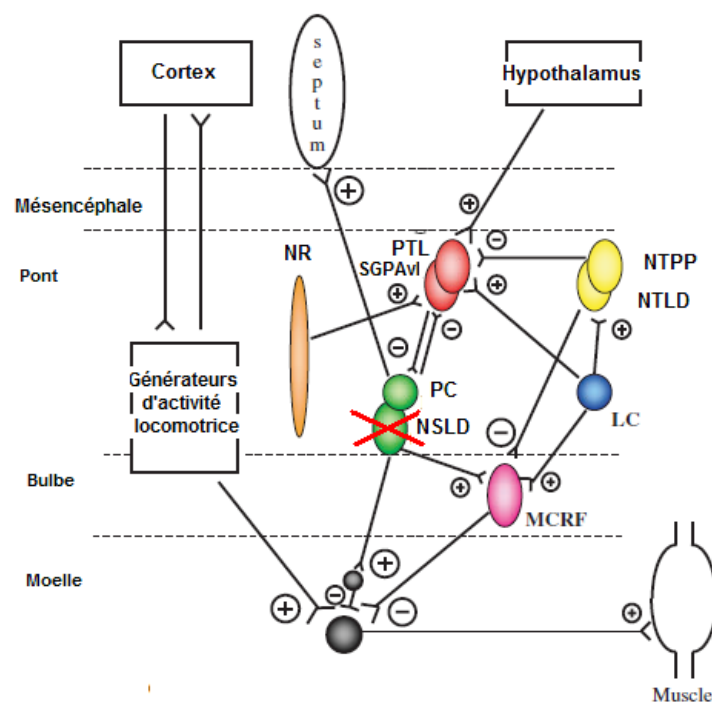


Figure 2. Neuropathologie du TCSP

[Adaptée de Boeve et al., 2007a]

Nos connaissances de la neuropathophysiologie du TCSP proviennent essentiellement des études lésionnelles sur le cerveau de chats et de rats. Les atteintes des régions responsables du TCSP chez l'humain sont peu connues actuellement. Toutefois, il est possible d'appliquer le modèle animal de la neurophysiopathologie du TCSP à l'homme (Siegle, 2006). Comme chez l'animal, le TCSP serait causé par une atteinte des deux systèmes responsables de réguler l'activité motrice au cours du SP, soit celui responsable de générer et maintenir l'atonie musculaire et celui responsable d'inhiber l'activité locomotrice en SP. Il a été proposé que la perte de l'atonie musculaire en SP chez l'humain pourrait également être provoquée par une atteinte des noyaux de la région dorsale du pont, soit au niveau du sous-coeruleus ou d'un équivalent du NSLD (Boeve et al., 2007a). Toutefois, l'atteinte des mécanismes responsables d'inhiber l'activité locomotrice en SP, qui provoquerait ainsi la survenue des comportements complexes en SP, demeure méconnue actuellement chez l'humain.

Par ailleurs, plusieurs cas isolés de TCSP suite à une atteinte du pont ont été décrits dans la littérature (Limousin et al., 2009; Zambelis, Paparrigopoulos & Soldatos, 2002). De plus, une étude en imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique a observé la présence de lésions ischémiques au niveau de la partie dorsale du tegmentum mésopontique chez trois patients sur six avec un TCSPi (Culebras & Moore, 1989). Jusqu'à ce jour, deux études de cas ont été publiées à la suite de l'autopsie des cerveaux de patients avec un TCSPi. Une de ces études a révélé la présence de corps de Lewy et une dépigmentation cellulaire au niveau du tronc cérébral (Uchiyama et al., 1995) tandis que la seconde a rapporté la présence de corps de Lewy au niveau du locus coeruleus et de la substance noire (Boeve et al., 2007b). Ainsi, ceci suggère que des intrusions de corps de Lewy sous-corticaux pourraient jouer un rôle dans la

pathophysiologie du TCSP. Ceci appuie le lien entre ce trouble du sommeil et l'émergence d'une MND de la catégorie des synucléinopathies, qui se caractérisent par des intrusions de corps de Lewy intra-neuronaux.

1.4. TCSP et maladies neurodégénératives

1.4.1. TCSP et synucléinopathies

Le TCSP survient fréquemment en association avec un désordre neurodégénératif, le plus souvent de la catégorie des synucléinopathies dont font partie la MP, la DCL et l'atrophie multisystémique (Boeve, Silber, Ferman, Lucas, & Parisi, 2001; Gagnon et al., 2006a; Iranzo et al., 2006; Olson et al., 2000; Postuma et al., 2009a; Schenck et al., 1996). Ces maladies se caractérisent par l'intrusion intraneuronale de la protéine α -synucléine provoquant subséquemment la mort des neurones. Le TCSP serait présent chez 33 à 46% des patients avec une MP (Gagnon et al., 2002; Sixel-Döring, Trautmann, Mollenhauer & Trenkwalder, 2011) et chez environ 75% des patients avec une DCL (Ferman et al., 2011). Pratiquement tous les patients avec une atrophie multisystémique présenteraient un TCSP concomitant (Vetrugno et al., 2004). Ceci peut s'expliquer par les atteintes prépondérantes du tronc cérébral dans ces pathologies. Par ailleurs, le TCSP est rarement rapporté dans d'autres catégories de MND, comme dans la MA ou la démence fronto-temporale (Gagnon et al., 2006b; Iranzo, Santamaria & Tolosa, 2009). Ceci pourrait être expliqué par une certaine vulnérabilité des réseaux neuronaux du tronc cérébral dans les synucléinopathies (Boeve et al., 2001; 2007a; Gagnon et al., 2006a).

1.4.2. Neurophysiopathologie du TCSP dans les synucléinopathies

En effet, selon les études neuropathologiques, la détérioration neuronale associée à la MP s'effectuerait en étapes successives en débutant à la base du tronc cérébral et progresserait rostralement vers le cortex (Braak et al., 2003; Braak, Ghebremedhin, Rub, Bratzke & Del Tredici, 2004). Ainsi, aux stades précliniques de la maladie, aux stades 1 et 2, des intrusions de corps de Lewy seraient visibles au niveau du tronc cérébral, touchant les noyaux olfactifs ainsi que le NSLD (ou une structure équivalente au niveau du sous-coeruleus). Ceci expliquerait, en partie, la présence des altérations de l'olfaction ainsi que les perturbations du tonus musculaire en SP et la présence du TCSP. Plus tard, lors des stades 3 et 4, les intrusions atteindraient les neurones du mésencéphale, dont les cellules dopaminergiques de la substance noire, provoquant ainsi les symptômes moteurs associés à la MP. Ce n'est que dans les stades plus avancés que les corps de Lewy progresseraient jusqu'au cortex et causeraient les déficits cognitifs et/ou la démence.

Ce modèle illustre bien la vulnérabilité des structures neuronales du tronc cérébral dans les synucléinopathies et le lien avec le TCSP. De plus, il démontre comment le TCSP peut se manifester plusieurs années avant le diagnostic clinique d'une synucléinopathie. Ceci va dans le sens des études longitudinales qui tendent à démontrer que le TCSPi pourrait être un facteur de risque des synucléinopathies.

1.4.3. Évolution du TCSPi vers une synucléinopathie

Ainsi, plusieurs études ont effectué le suivi des patients avec un TCSPi et ont démontré un lien entre le TCSP et l'émergence d'une synucléinopathie. Dans la première étude longitudinale, effectuée sur une cohorte de 29 patients avec un TCSPi, 38% des patients ont évolué vers un syndrome parkinsonien sur une période moyenne de quatre ans après le diagnostic du TCSPi (Schenck, Bundlie & Mahowald, 1996). Sept années plus tard, la proportion de patients de cette même cohorte qui ont progressé vers une MND s'élevait à 65% sur une période moyenne de 11 ans suivant le diagnostic du TCSPi (Schenck et al., 2003). Les résultats d'une autre étude ayant effectué le suivi d'une cohorte de 44 patients avec un TCSPi ont montré que 45% ont progressé vers un désordre neurodégénératif sur une période moyenne de 5,1 ans après le diagnostic du TCSPi (Iranzo et al., 2006). Plus récemment, une étude effectuée dans notre laboratoire, auprès d'une cohorte de 93 patients avec un TCSPi, a démontré que 27% des patients ont évolué vers un désordre neurodégénératif (Postuma et al., 2009a). Parmi ces patients, un seul a évolué vers une atrophie multisystémique, 14 ont reçu un diagnostic de MP et 11 patients ont reçu un diagnostic de DCL. Le risque d'évoluer vers un désordre neurodégénératif a été estimé à 17,7% sur une période de 5 ans, 40,6% sur une période de 10 ans et 52,4% sur une période de 12 ans. Somme toute, ces études indiquent qu'entre 40 à 65% des patients avec un TCSPi évoluent vers une MND sur une période d'environ 10 ans après le diagnostic du TCSP. Toutefois, ces résultats ont été obtenus à partir d'échantillons de patients issus de la clinique dont les symptômes de TCSP peuvent être plus sévères que dans la population générale. À notre connaissance, une seule étude a évalué le risque de conversion vers une MND des patients avec un TCSPi dans la population générale de 70 ans et plus (Boot et al., 2012). Les résultats de cette étude ont montré que seulement un patient a développé une

MP sur une période de quatre ans. Par contre, environ 32 % des patients avec un TCSPi ont évolué vers un trouble de la cognition.

Dans l'ensemble, le suivi des patients avec un TCSPi indique que ceux-ci sont à risque d'évoluer vers une synucléinopathie. Ceci confirme l'importance d'étudier ces patients dans le but de détecter des anomalies qui permettraient de prédire une évolution vers une MND. Plusieurs études ont d'ailleurs découvert la présence de différents marqueurs biologiques des synucléinopathies dans le TCSPi.

1.4.4. Étude des marqueurs des synucléinopathies dans le TCSPi

1.4.4.1. Anomalies motrices dans le TCSPi

Un marqueur biologique peut être défini comme un indicateur d'un état pathologique particulier. Un des principaux marqueurs biologiques des synucléinopathies est évidemment la symptomatologie motrice généralement associée à ce type de pathologie. La MP est le syndrome parkinsonien le plus typique qui se manifeste par un ensemble de symptômes moteurs dits extrapyramidaux. Ceux-ci débutent de façon asymétrique et se caractérisent par un tremblement de repos, une rigidité musculaire, une bradykinésie et/ou la perte des réflexes posturaux (Calne et al., 1992; Hughes et al., 1992). La DCL et l'AMS sont également des syndromes parkinsoniens qui se manifestent par des signes moteurs extrapyramidaux, mais qui sont le plus souvent atypiques (McKeith et al., 2005; Defebvre, 2007). La symptomatologie motrice que l'on observe dans les synucléinopathies est causée entre autres par une atteinte des neurones dopaminergiques de la substance noire (Braak et al., 2003; 2004; Goedert, 2001).

Des études effectuées auprès de patients avec un TCSPi ont montré que ceux-ci présentaient des altérations du fonctionnement moteur comparativement à des sujets du groupe témoin (Postuma et al., 2006; 2009b). Notamment, les patients avec un TCSPi présentaient un score significativement plus élevé par rapport aux sujets sains à section III de l'échelle UPDRS, qui mesure la sévérité des symptômes moteurs associés à la MP (Fahn & Elton, 1987). Ces légères altérations motrices dans le TCSPi pourraient être sous-jacentes à une perturbation des cellules dopaminergiques de la substance noire et ainsi représenter un mécanisme pathophysiologique commun avec la MP. D'ailleurs des études en neuroimagerie ont montré la présence de perturbations du système dopaminergique dans le TCSPi se caractérisant par une baisse des récepteurs et des transporteurs dopaminergiques du striatum (Albin et al., 2000; Eiseensehr et al., 2000).

Par ailleurs, il n'y a pas que le système dopaminergique de la substance noire qui soit atteint dans les synucléinopathies. En effet, comme nous l'avons vu précédemment dans le modèle de Braak et ses collaborateurs (2003; 2004), la neurodégénération cellulaire liée aux inclusions de corps de Lewy s'effectue selon un décours temporel qui débute à la base du tronc cérébral pour se rendre vers le cortex. Plusieurs autres structures du cerveau ainsi que différents réseaux neurochimiques (sérotoninergiques, noradrénergiques, cholinergiques et adrénergiques) sont également touchés dans ce type de pathologie (Barone, 2010). Par conséquent, cela engendre différents symptômes qui peuvent se manifester de façon très précoce dont entre autres des problèmes de sommeil, des perturbations du système nerveux autonome, des problèmes sensoriels au plan de la détection olfactive et de la discrimination des couleurs (Chaudhuri & Schapira, 2009).

1.4.4.2. Anomalies autonomiques dans le TCSPi

Les dysfonctions autonomiques sont un des symptômes cliniques les plus importants et qui peuvent se manifester à un stade très précoce dans la MP (Ziemssen et al., 2011). En effet, des problèmes gastro-intestinaux, des dysfonctions érectiles, une baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque et des problèmes d'hypotension orthostatique ont été mis en évidence dans la MP (Chaudhuri, 2001; Chaudhuri & Schapira, 2009). Plusieurs études effectuées chez des patients avec un TCSPi ont également retrouvé des symptômes de dysfonctionnement du système nerveux autonome chez ces patients lorsque comparé à des sujets d'un groupe contrôle. Ainsi, des symptômes de constipation (Postuma et al., 2009b), une baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque (Postuma, Lanfranchi, Blais, Gagnon & Montplaisir, 2010b) et d'hypotension orthostatique (Postuma et al., 2006; 2009b) ont été observés dans le TCSPi.

1.4.4.3. Anomalies sensorielles dans le TCSPi

Les troubles de l'olfaction sont fréquents dans la MP (Ponsen et al., 2004) et la DCL (McShane et al., 2001). La perte de l'olfaction est un marqueur biologique préclinique de la MP qui peut généralement être détectée jusqu'à quatre ans avant le diagnostic clinique (Ross et al., 2008). Une baisse des capacités à détecter des odeurs a été identifiée chez les patients avec un TCSPi comparativement à des sujets sains à l'aide de l'épreuve de discrimination d'odeur « the brief University of Pennsylvania Smell Identification » (UPSIT) (Postuma et al., 2006; 2009b). Cette épreuve consiste à identifier douze odeurs différentes à l'aide d'un choix de quatre réponses possibles sur des cartons et il s'agit de compatabiliser le nombre de bonnes réponses obtenues (Doty, Shaman & Dann, 1984). Une corrélation positive entre le score à

l'épreuve UPSIT et une baisse des transporteurs dopaminergiques au niveau des hippocampes a déjà été mise en évidence dans la MP (Bohnen, Gedela, Herath, Constantine & Moore, 2008). Par ailleurs, à notre connaissance aucune étude n'a investigué la relation entre l'activité cérébrale et les capacités de détection olfactive dans le TCSPi.

Des anomalies de la discrimination des couleurs ont été mises en évidence dans la MP et apparaissent être reliées à la progression de la maladie (Price, Feldman, Adelberg & Kayne, 1992). Ces perturbations particulières sur le plan de la vision dans la MP pourraient être en lien avec un déficit dopaminergique au niveau de la rétine (Archibald, Clarke, Mosimann & Burn, 2009). Toutefois, une étude ayant évalué les capacités de discrimination des couleurs dans la MP à l'aide de l'épreuve « Farnsworth 100-hue test » (FM-100) n'a pas obtenu de corrélation significative entre la performance des patients à cette tâche et la baisse des transporteurs dopaminergiques du striatum chez des patients parkinsoniens (Müller et al., 1998). Ceci suggère que les perturbations de la discrimination des couleurs dans la MP pourraient être attribuables à des atteintes des structures cérébrales de plus haut niveau, notamment au niveau du cortex visuel. D'ailleurs, une étude récente a montré une corrélation significative entre la performance des patients avec une MP à l'épreuve FM-100 et des anomalies de la matière blanche dans les régions postérieures du cerveau (Bertrand et al., 2012). La tâche du FM-100 consiste à replacer dans l'ordre de gradient de couleur 85 disques colorés et le score est comptabilisé en fonction du nombre d'erreurs (Farnsworth, 1943). Une étude effectuée dans notre laboratoire a montré qu'une proportion significativement plus grande de patients avec un TCSPi présentait un score supérieur à 100 erreurs à l'épreuve FM-100, ce

qui est considéré comme une performance inférieure à la moyenne, comparativement aux sujets du groupe témoin (Postuma et al., 2006).

D'autres marqueurs des synucléinopathies ont également été mis en évidence dans le TCSPi par des études ayant utilisé différentes techniques, notamment en électrophysiologie, en neuropsychologie et en neuroimagerie (pour un relevé de la littérature voir Postuma et al., 2012a). Entre autres, un ralentissement de l'activité électrique corticale à l'EEG en période d'éveil a été observé dans les régions frontales et les aires corticales postérieures chez les patients avec un TCSPi comparativement à des sujets témoins (Fantini et al, 2003). De nombreuses autres études ont également détecté différentes anomalies au plan du fonctionnement cognitif ainsi qu'en neuroimagerie anatomique et fonctionnelle chez les patients avec un TCSPi. Les sections qui suivent décriront en détails les résultats de ces études.

1.4.4.4. Anomalies du fonctionnement cognitif dans le TCSPi

Plusieurs études ont démontré que la performance des patients avec un TCSPi à diverses épreuves neuropsychologiques était significativement inférieure à celle des sujets sains (pour un relevé de la littérature, voir Gagnon et al., 2012). La majorité des études ont observé des perturbations des fonctions attentionnelles et exécutives ainsi que de la mémoire verbale épisodique chez différentes cohortes de patients avec un TCSPi (Ferrini-Strambi et al., 2004; Marques et al., 2010; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2008). De plus, certaines études ont démontré des altérations des fonctions visuo-perceptuelles, visuo-constructives et/ou des capacités d'apprentissage visuo-spatiale chez les sujets avec un TCSPi

(Fantini et al., 2011; Ferrini-Strambi et al., 2004; Marques et al., 2010). Par contre, la présence d'atteintes des fonctions visuo-spatiales dans le TCSPi ne fait pas l'objet d'un consensus à travers les différentes études. Cette divergence des résultats peut s'expliquer, entre autres, par l'hétérogénéité des patients, les faibles échantillons de sujets étudiés ou encore par la variabilité des épreuves neuropsychologiques utilisées. Il a également été proposé que les altérations des fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptuelles pouvaient survenir avec la progression du déclin cognitif des patients avec un TCSPi (Gagnon et al., 2012). D'ailleurs, les résultats d'une étude longitudinale ont démontré une détérioration plus rapide des fonctions visuo-spatiales par rapport aux autres fonctions cognitives chez les patients avec un TCSPi comparativement aux sujets sains (Fantini et al., 2011).

Somme toute, les patients avec un TCSPi présentent le plus souvent des perturbations des fonctions attentionnelles et exécutives, de la récupération spontanée des informations en mémoire verbale épisodique et des habiletés visuo-spatiales, alors que les fonctions langagières et praxiques demeurent généralement préservées. Ce profil cognitif ressemble à celui observé dans la MP et la DCL (Metzler-Baddeley, 2007; Tröster, 2008). Les perturbations des fonctions visuo-spatiales sont bien documentées dans la MP avec démence (Emre, 2003) et la DCL (Collerton, Burn, McKeith & O'Brien, 2003; McKeith et al., 2004; Mori et al. 2000; Mosimann et al., 2004). Ces perturbations apparaissent souvent tôt dans ce type de maladies et sont utiles au diagnostic différentiel avec une MA en début d'évolution (Tiraboschi et al., 2006).

Le trouble cognitif léger (TCL) est un syndrome qui se caractérise par la présence d'un déclin du fonctionnement cognitif plus élevé que ce qui est attendu pour l'âge et le niveau de scolarité d'un individu, mais qui n'altère pas de façon significative les activités au quotidien (Gauthier et al., 2006). Il s'agit souvent d'un stade transitionnel entre le vieillissement normal et la démence. Des critères diagnostiques généraux ont été proposés afin de documenter la présence d'un TCL (Petersen, 2004; Petersen & Morris, 2005) (voir annexe 2 pour les critères diagnostiques du TCL). Il existe différents sous-types de TCL pour lesquels la nature des perturbations cognitives varie et qui peuvent évoluer vers des syndromes démentiels différents. Notamment, le TCL amnestique à domaine unique évoluerait vers une MA (Dubois & Albert, 2004), alors que le TCL non-amnestique à domaine unique ou multiple lié aux perturbations des fonctions attentionnelles et exécutives et/ou visuo-spatiales progresserait vers une DCL (Boeve, 2012; Molano et al., 2010). Dans l'ensemble, plus de la moitié des patients avec un TCL évoluerait vers une démence après une période de 5 ans (Bowen et al., 1997; Gauthier et al., 2006). Ainsi, le TCL est reconnu comme un facteur de risque de développer une démence, ce qui fait que ces patients bénéficient généralement d'un suivi clinique particulier.

Une étude récente effectuée dans notre laboratoire a établi que la proportion de patients avec un TCSPi qui présentent un TCL est de 50% (Gagnon et al., 2009). Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez des sujets témoins en bonne santé de l'étude (8%) et à celle rapportée dans la population générale qui se situe entre 3 et 19% (Gauthier et al., 2006). Aucune étude n'a investigué le taux de risque d'évoluer vers une démence en lien avec la présence d'un TCL dans le TCSPi. Par ailleurs, les profils non-

amnestique à domaine unique ou multiple lié aux altérations des fonctions attentionnelles et exécutives et/ou visuo-spatiales sont les sous-types de TCL les plus souvent observés chez les patients avec un TCSPi (Gagnon et al., 2009; Iranzo et al., 2006). Ils sont aussi les sous-types de TCL les plus susceptibles d'évoluer vers une DCL (Boeve, 2012; Molano et al. 2010). Toutefois, une étude récente a montré que tous les sous-types de TCL dans le TCSPi, incluant le profil amnestique domaine multiple, pouvaient également évoluer vers une DCL (Molano et al. 2010). Dans l'ensemble, les résultats de ces études suggèrent que la présence d'un TCL dans le TCSPi serait un facteur de risque de la DCL.

1.4.4.5. Anomalies en neuroimagerie dans le TCSPi

1.4.4.5.1. Études en imagerie par résonnance magnétique

Des études récentes utilisant l'IRM de diffusion [« diffusion tensor imaging » (DTI)] ont montré des anomalies de la matière blanche au niveau du tronc cérébral, notamment au niveau du pont et du mésencéphale, dans le TCSPi (Scherfler et al., 2011; Unger et al., 2010). L'une de ces études a également montré des anomalies de la matière blanche au niveau du cortex occipital, du gyrus temporal supérieur gauche et des régions olfactives chez ces patients (Unger et al., 2010). Par ailleurs, des analyses en volumétrie [« Voxel based morphometry » (VBM)], qui permet de mesurer le volume de la matière grise dans le cerveau, ont mis en évidence une augmentation du volume de la matière grise au niveau des hippocampes bilatéraux et du gyrus parahippocampique chez les patients avec un TCSPi comparativement aux sujets contrôles (Scherfler et al., 2011).

1.4.4.5.2. Études en TEP et en TEM

Peu d'études ont utilisé la tomographie par émission de positron (TEP) ainsi que la TEM pour détecter les modifications de l'activité cérébrale de repos dans le TCSPi. Ces techniques de neuroimagerie sont issues de la médecine nucléaire. Elles offrent une mesure indirecte de l'activité cérébrale par la détection d'éléments photoniques provoqués par la désintégration d'un radio-traceur dans le cerveau. La TEP donne le plus souvent une mesure de la consommation du glucose par le cerveau, alors que la TEM permet d'obtenir une mesure du débit sanguin cérébral. Ces deux techniques reposent sur le postulat voulant que plus une région cérébrale est active, plus elle consommera de glucose ou d'oxygène et que plus l'apport sanguin sera important.

À ce jour, deux études en TEP ont mesuré les modifications du métabolisme cérébral de repos à l'éveil dans le TCSPi. Une baisse significative du métabolisme du glucose a été observée chez ces patients dans les régions antérieures ainsi que dans les régions postérieures du cerveau (Caselli et al., 2006). Les résultats montrent des hypométabolismes au niveau du cortex cingulaire antérieur ainsi que dans le cortex cingulaire postérieur et les régions du cortex pariétales et temporales chez ces patients comparativement aux sujets sains (Caselli et al., 2006). Dans une étude plus récente, une baisse du métabolisme cérébral de repos dans les régions frontales a été détectée chez seulement la moitié des patients avec un TCSPi, alors que l'autre moitié présentaient plutôt une baisse du métabolisme cérébral de repos dans les régions postérieures, au niveau du cortex occipital (Fujishiro et al., 2010). Ces résultats suggèrent la présence de deux profils d'anomalies du métabolisme cérébral de repos à l'éveil dans le TCSPi.

À notre connaissance, trois études en TEM ont été réalisées dans le TCSPi. Parmi ces études, une seule a été effectuée en sommeil chez ces patients (Shirakawa et al., 2002). Les résultats de cette étude montrent une baisse de la perfusion cérébrale au niveau du pont et du gyrus frontal supérieur comparativement aux sujets contrôles (Shirakawa et al., 2002). Une étude réalisée dans notre laboratoire auprès d'une cohorte de huit sujets avec un TCSPi a montré une baisse du débit sanguin cérébral régional (DSCr) de repos à l'éveil au niveau des lobes frontaux et des régions pariéto-temporales (Mazza et al., 2006). De plus, les résultats de cette étude ont montré une augmentation du DSCr au niveau du pont, du putamen bilatéral et de l'hippocampe droit chez les patients avec un TCSPi comparativement aux sujets sains (Mazza et al., 2006). Dans une autre étude, une baisse de la perfusion cérébrale de repos a été observée dans les régions postérieures, au niveau des aires pariéto-occipitales, dans le TCSPi comparativement à des sujets sains (Hanyu et al., 2010). Cependant, aucune anomalie des régions sous-corticales n'a été décelée. La hausse du DSCr de repos mis en évidence dans les régions sous-corticales dans le TCSPi n'a jamais été corroborée par d'autres études en TEM ni en TEP.

Par ailleurs, une augmentation de l'activité cérébrale au niveau du pont, des noyaux gris centraux et des hippocampes a été mise en évidence dans la MP en TEM (Feigin et al., 2003; Hsu et al., 2007; Imon, Matsuda, Ogawa, Kogure, Sunohara, 1999) et en TEP (Eidelberg et al., 1994). De plus, un profil de modifications de l'activité cérébrale de repos, très similaire à celui observé dans le TCSPi par Mazza et ses collaborateurs (2006), a été documenté dans la MP en TEM et en TEP. En effet, un profil connu sous le nom de « Parkinson disease-related pattern »

(PDRP), se caractérisant par une diminution de l'activité cérébrale au niveau des régions préfrontales et pariétales ainsi qu'une augmentation de l'activité sous-corticale au niveau du pont, des noyaux lenticulaires (putamen + globus pallidus) et du thalamus a été identifié dans la MP sans démence (Eidelberg et al., 1994; Feigin et al., 2003; Ma, Tang, Spetsieris, Dhawan, Eidelberg, 2007; Moeller & Eidelberg, 1997).

D'autres études en TEM et en TEP dans la MP sans démence ont également démontré une baisse de l'activation cérébrale dans les régions postérieures (pariéto-temporo-occipitales) chez les patients avec une MP et un TCL comparativement aux patients avec un MP sans TCL et aux sujets sains (Hosokai et al., 2009; Nobili et al., 2009; Wallin et al., 2007). Une telle baisse d'activation corticale dans les régions postérieures a été documentée dans la MP avec démence et dans la DCL (Kasama, Tachibana, Kawabata, & Yoshikawa, 2005; Mito et al., 2005; Teune et al., 2010). Ceci suggère que les patients avec une MP et un TCL seraient plus à risque d'évoluer vers une démence.

Dans l'ensemble, quelques études seulement se sont intéressées à évaluer la nature des modifications de l'activité cérébrale de repos en TEM et en TEP dans le TCSPi. Aucune étude n'a encore investigué le lien entre le DSCr de repos dans le TCSPi et la présence des marqueurs biologiques des synucléinopathies, dont les altérations de la motricité, de l'olfaction et de la discrimination des couleurs. De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué le profil des modifications du DSCr en lien avec la présence d'un TCL dans le TCSPi.

2. Objectifs et hypothèses

L'objectif général de la présente thèse vise à étudier la nature des modifications du DSCr de repos à l'aide de la TEM dans le TCSPi et le lien avec certains marqueurs biologiques des synucléinopathies.

La première étude vise plus spécifiquement à mesurer en TEM le DSCr de repos chez des patients avec un TCSPi confirmé avec la PSG comparativement à un groupe de sujets sains. Nous voulons également étudier, dans le TCSPi, le lien entre les modifications du DSCr et la présence de marqueurs biologiques des synucléinopathies (i.e. sévérité des troubles moteurs, détection des odeurs et discrimination des couleurs). La première hypothèse est que les sujets avec un TCSPi présenteront des anomalies du DSCr de repos comparativement aux sujets du groupe témoin. Le patron d'anomalies sera similaire à celui rapporté dans la MP. Ainsi nous nous attendons à observer une baisse de la perfusion cérébrale dans les régions frontales ainsi que dans les régions plus postérieures du cerveau, de même qu'une augmentation de la perfusion cérébrale au niveau du pont, des noyaux gris centraux et de l'hippocampe. La deuxième hypothèse est que les altérations de la perfusion cérébrale régionale dans le TCSPi seront associées aux performances des sujets aux épreuves mesurant les fonctions motrices, l'olfaction et la discrimination des couleurs.

La seconde étude a pour objectif de mesurer en TEM les modifications du DSCr de repos associées à la présence d'un TCL dans le TCSPi. Pour ce faire, nous comparerons le DSCr entre un groupe de patients avec un TCSPi et un TCL, un groupe de patients avec un TCSPi sans TCL et un groupe de sujets sains. Notre hypothèse est que les sujets avec TCSPi et un TCL concomitant présenteront un profil de perfusion cérébrale similaire à celui retrouvé dans

la MP avec démence et la DCL. Ainsi, une baisse de la perfusion dans les régions corticales postérieures du cerveau chez les patients avec un TCSPi et un TCL est attendue comparativement aux sujets des deux autres groupes. Nous nous attendons également à observer une augmentation particulière du DSCr au niveau des hippocampes et des noyaux gris centraux chez les patients avec un TCSPi et un TCL.

3. Méthodologie et résultats

3.1. Article I

BRAIN PERFUSION AND MARKERS OF NEURODEGENERATION IN RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER

Mélanie Vendette, MSc;^{1,2} Jean-François Gagnon, PhD;^{1,3} Jean-Paul Soucy, MD, MSc;^{4,5}
Nadia Gosselin, PhD;^{1,6} Ronald B. Postuma, MD, MSc;^{1,7} Maria Tuineag, MD;^{1,6} Isabelle
Godin BSc;^{1,2} and Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC^{1,6}

¹Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,
Quebec, Canada

²Department of Psychology, University of Montreal, Quebec, Canada

³Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Quebec, Canada

⁴Montreal Neurological Institute, McGill University, Quebec, Canada

⁵Department of Nuclear Medicine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal,

⁶Department of Psychiatry, University of Montreal, Quebec, Canada
Quebec, Canada

⁷Department of Neurology, Montreal General Hospital, Quebec, Canada

Article publié dans: Movement Disorders (2011) 26, 1717-1724

Contribution des auteurs

Mélanie Vendette

Jean-François Gagnon

Jean-Paul Soucy

Nadia Gosselin

Ronald B. Postuma

Maria Tuineag

Isabelle Godin

Jacques Montplaisir

ABSTRACT

Background: Potential early markers of neurodegeneration, such as subtle motor signs, reduced color discrimination, olfactory impairment and brain perfusion abnormalities have been reported in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder, a risk factor for Parkinson's disease and Lewy body dementia. The aim of this study was to reproduce observations of regional cerebral blood flow abnormalities in a larger independent sample of patients and to explore correlations between regional cerebral blood flow and markers of neurodegeneration. **Methods:** Twenty patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and 20 healthy controls were studied by single photon emission computerized tomography. Motor examination, color discrimination and olfactory identification were examined. **Results:** Rapid eye movement sleep behavior disorder patients showed decreased regional cerebral blood flow in frontal cortex and in medial parietal areas and increased regional cerebral blood flow in subcortical regions including bilateral pons, putamen, and hippocampus. In rapid eye movement sleep behavior disorder, brain perfusion in the frontal cortex and the occipital areas were associated with poorer performance in the color discrimination test. Moreover, a relationship between loss of olfactory discrimination and regional cerebral blood flow reduction in the bilateral anterior parahippocampal gyrus, a region known to be involved in olfactory functions, has been found. **Conclusions:** This study provides further evidence of regional cerebral blood flow abnormalities in rapid eye movement sleep behavior disorder that are similar to those seen in Parkinson's disease and Lewy body dementia. Moreover, regional cerebral blood flow anomalies were associated with markers of neurodegeneration.

INTRODUCTION

REM sleep behavior disorder (RBD) is characterized by dream-enacting behaviors, often violent, associated with loss of muscle atonia during REM sleep. RBD is a risk factor for the development of neurodegenerative disease, particularly those characterized by alpha-synuclein deposition such as Parkinson's disease (PD), Lewy body dementia (LBD) and multiple system atrophy (MSA).¹ Two recent prospective studies revealed that between 20 to 45% of patients with idiopathic RBD (iRBD) develop PD or dementia after a five-year follow-up.^{2,3} Moreover, neurobiological deficits similar to those reported in the early stages of synucleinopathies, such as subtle motor signs, reduced color discrimination and olfactory impairment, have been observed in iRBD.^{4,5}

Few brain imaging studies have been performed to investigate the neural processes involved in iRBD. A positron emission tomography (PET) study with ¹⁸F-FDG found decreased metabolism in the anterior cingulate gyrus as well as in the parietal and posterior cingulate gyrus in patients reporting dream enactment behaviors.⁶ A single photon emission computerized tomography (SPECT) cerebral blood flow study previously conducted in our laboratory showed decreased cerebral perfusion in the frontal and temporo-parietal cortical regions and increased regional cerebral blood flow (rCBF) in the subcortical regions, i.e., the pons, putamen and hippocampus.⁷ However, this study was conducted in only eight iRBD patients.

The aim of this study was to look at a larger independent cohort of iRBD patients to confirm previous findings and to explore correlations between rCBF and markers of neurodegeneration in iRBD such as motor function, color vision discrimination and olfactory identification.

PARTICIPANTS AND METHODS

Patient selection

The protocol was approved by the Sacré-Coeur Hospital-Université de Montréal Ethics Committee and a consent form was signed by all participants. Forty subjects were studied, including 20 polysomnographically (PSG) confirmed iRBD and 20 healthy controls (see Table 1 for demographic and clinical characteristics of subjects). The eight individuals in our earlier study are not included in this study. Exclusion criteria were the presence of psychiatric disorders (including major depression or post-traumatic stress disorder) or dementia as assessed by a psychiatrist according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-R criteria,⁸ a Mini-Mental State Examination score below 26,⁹ drug induced RBD, sleep apnea syndrome (defined as a combined apnea and hypopnea index greater than 20 per hour of sleep), EEG abnormalities suggestive of epilepsy, brain tumor, history of stroke or head trauma, encephalitis, unstable hypertension or diabetes. All participants underwent a neurological examination performed by a neurologist specialized in movement disorders. Subjects with PD, LBD, or MSA were excluded as were patients with other neurological disorders.

Insert Table 1 approximately here

Procedures

All subjects underwent one night PSG recording in the sleep laboratory and had a SPECT CBF scan, motor, olfaction, and color vision examination performed during daytime.

Polysomnography

PSG recording included two EEG leads (C3/A2 and O2/A1), left and right electro-oculograms (EOG) and chin electromyogram (EMG). Sleep stages 1 to 4 were recorded and scored according to a standard method.¹⁰ REM sleep was scored on the basis of EEG and electro-oculograms recordings only using a method developed in our laboratory (see supplemental data Reference e-1).¹¹ RBD was diagnosed according to the International Classification of Sleep Disorders, second edition (ICSD-II), criteria,¹² i.e., the presence of excessive muscle activity during REM sleep (>30% of REM sleep with tonic EMG activity or >15% of REM sleep with phasic EMG activity)¹¹ and at least one of the following criteria: history of disruptive behaviors, and/or abnormal REM sleep behaviors confirmed by the PSG monitoring with synchronized video tape. Respiration was monitored by using a nasal canula and a thoraco-abdominal strain gauge.

SPECT data acquisition and analysis

All participants were scanned in the morning in a rest awake state. They were injected with 900 to 1100 MBq of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ethylene Cysteinate Dimer (ECD) under resting condition. Thirty minutes after the intravenous administration, they were placed in a three-headed SPECT scanner (PRISM system, Picker Co.). Forty projections per scanner head (120 in total) were obtained, at 40 seconds per projection, on a matrix of 128 x128, using a photopeak window and a lower-energy, Compton scatter window.

For the first step of reconstruction, a subtraction of 40% of the counts of the lower window from the higher one was made for Compton scattering correction. Then, filtered back-projection reconstruction with a Butterworth filter (order: 8, cut-off: 0.39 FWHM) was performed. A correction for attenuation was applied using an attenuation factor value of 0.15 cm^{-1} and a non-iterative Chang algorithm. The resulting study was first converted to DICOM format and then to Analysis format for further processing.

Data analysis was done with the Statistical Parametric Mapping program (SPM2) in Matlab (version 7.1). All studies were co-registered and normalized to the SPM SPECT template provided therein, and the normalized studies were smoothed with a 14-mm FWHM filter. A gray matter mask defined from an MRI atlas (ICBM152) was applied. At the time of the SPECT scan, six patients were taking clonazepam, a benzodiazepine used for the treatment of RBD.

Markers of neurodegeneration

Motor assessment was performed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III (UPDRS-III).¹³ Color vision discrimination was assessed by the Farnsworth-Munsell test (FM-100)¹⁴ and olfactory identification by the University of Pennsylvania Smell Identification Test 12 items (UPSIT-12).¹⁵ The procedures for these measurements have been previously described.⁴

Statistical analysis

Student-*t* tests were performed between patients and controls to evaluate differences in demographics variables and PSG data. Non-parametric Mann-Whitney U tests were done for variables that were not distributed normally. Chi-square (Yates corrected) tests were used for categorical variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Between-group differences of rCBF were measured with SPM2 software using a “one scan per subject: two samples t-test” design. A region was considered significantly different between groups when p values were < 0.01 for at least 50 contiguous voxels. Two comparisons were made. First, we examined cerebral regions of decreased perfusion and then those of increased perfusion in iRBD patients as compared with controls for adjusted rCBF images (i.e., normalization of global CBF for each subject to 50 mL/100g/min with proportional scaling). The statistically significant cerebral regions were overlaid on a MRI template from the Montreal Neurological Institute (MNI) to obtain an anatomical localization of perfusion changes. To identify the changes in rCBF that correlate with score of markers of neurodegeneration (UPDRS-III, FM-100 and UPSIT-12) the “Single subject, covariates only” design was used. For each analysis, score of variable was entered as covariable. Scores adjusted for age and gender was used for the FM-

100 and UPSIT-12.^{16,17} Contrasts were defined to examine positive and negative relationships between rCBF and performance. Only p values ≤ 0.001 were considered significant.

RESULTS

There were no significant differences in age, gender, education, and UPDRS-III score between iRBD and controls (Table 1). Total sleep time, sleep efficiency, sleep latency, percentage of sleep stages and respiratory event index were comparable between the two groups (see supplemental data Table e-1). iRBD patients showed a higher percentage of REM sleep tonic EMG activity as compared with controls [$U = 27$; $p = 0.000003$].

Insert Table 1 approximately here

Brain areas showing significant ($p_{uncorrected} < 0.01$) between-group differences in CBF are listed in Table 2. Fig. 1 shows some of the brain imaging results. When compared with controls, iRBD patients showed significant hypoperfusion in the superior and middle frontal gyrus bilaterally (BA 8, 9, 10). Significant hypoperfusion in medial precuneus (BA 7) was also observed. Moreover, iRBD patients had significant bilateral hyperperfusion in the putamen, the hippocampus and the pons as compared with controls. Hyperperfusion was also found in the left superior and middle temporal cortex (BA 21, 22) and in the right post-central area (BA2).

Insert Table 2 approximately here

Insert Fig. 1 approximately here

Significant ($p_{uncorrected} \leq 0.001$) negative correlations were observed between the number of errors made on the FM-100 test and rCBF in the bilateral middle frontal gyrus (BA 10) (Fig. 2), bilateral pre-central gyrus (BA 4/6), right middle temporal gyrus (BA 21) and right temporo-occipital region (BA 19/37). Moreover, the number of errors made on the FM-100 test positively correlated with rCBF in the bilateral middle occipital gyrus (BA 18/19) as well as with the bilateral posterior cingulate gyrus and left posterior cerebellum. Significant positive correlations were found between the UPSIT-12 score and rCBF in the bilateral uncus, corresponding to the anterior parahippocampal gyrus (Fig. 3). Significant positive correlations were also found between UPSIT-12 score and rCBF in the right occipital gyrus (BA18), left superior temporal gyrus (BA22) and posterior cerebellum. Finally, positive correlations were obtained between the UPDRS-III score and rCBF in the right anterior cingulate gyrus (near caudate nucleus) and left superior temporal gyrus (BA 21) (See supplemental data Table e-2 for complete coordinations and peak-t value).

Insert Fig. 2 approximately here

Insert Fig. 3 approximately here

DISCUSSION

The aim of this study was to investigate rCBF modifications in 20 iRBD patients compared with 20 matched controls. We found decreased perfusion in the frontal regions bilaterally and in the medial parietal areas, and increased perfusion in the pons, putamen and hippocampus bilaterally. These results, obtained in an independent and larger cohort of patients, confirm those previously reported by our group in eight iRBD patients.⁷ As we controlled for confounding variables, (i.e., age, education, sleep architecture, respiratory events during sleep), we believe that the observed rCBF modifications are strongly related to the neuropathological modifications underlying the presence of RBD.

RBD is a potential risk factor for PD and LBD.¹⁻³ Cerebral perfusion abnormalities found in this study are similar to those found in various SPECT and PET neuroimaging studies of PD and LBD. Using multivariate analysis with FDG PET, an abnormal pattern of regional brain activity has been well described in PD.¹⁸ This abnormal metabolic pattern, referred to as the “PD-related covariance pattern (PDRP)”, is characterized by decreased metabolism in specific

cortical regions (i.e., frontal premotor and brain posterior areas) and increased metabolism located in subcortical areas (i.e., pons, putamen, globus pallidus, thalamus). The expression of the same PD-related pattern has been demonstrated with ECD SPECT neuroimaging.¹⁹ Two other SPECT studies, one using ^{99m}Tc-ECD²⁰ and one with ^{99m}Tc-HMPAO,²¹ also showed cortical hypoperfusion and subcortical hyperperfusion in PD patients. Cortical hypoperfusion/hypometabolism in the frontal regions and in posterior brain areas (i.e., parieto-temporal) have also been observed in PD with dementia and LBD using SPECT^{22,23} and PET.²⁴

One feature of this study is that we were able to correlate SPECT findings with numerous other potential markers of synucleinopathy. We observed significant correlations between decreased perfusion in the frontal cortex bilaterally and poorer color vision discrimination performance on the FM-100 test. This might represent the cognitive determinant of the FM-100 test, which involved decision-making regulated by the frontal lobes. We also observed a positive correlation between the number of errors made on the FM-100 test and CBF in the bilateral middle occipital gyrus corresponding to Brodmann areas 18 and 19. This region, known as the extrastriate visual cortex (V4), is specialized in color vision.²⁵ Moreover, a relationship between the loss of olfactory discrimination and CBF reduction in the bilateral anterior parahippocampal gyrus, namely the uncus, has been found in our study. The anterior parahippocampal gyrus, also recognized as the entorhinal cortex, is part of the olfactory system involved in odour recognition memory.²⁶ An association between olfactory loss and memory dysfunction has been reported in PD.²⁷ Abnormalities of color vision discrimination and olfactory detection have been well described in iRBD^{4,5} and have been recognized as

biomarkers found early in PD and LBD.²⁸ Thus, our results show a relationship between the loss of these perceptual functions in iRBD and the corresponding neuronal system involved. Finally, we observed an association between worse motor functioning as measured with the UPDRS-III and increased CBF in the left superior temporal gyrus. We also obtained increased perfusion in this gyrus in iRBD as compared with controls. Anatomical and functional anomalies have been reported in PD and DLB in the left superior temporal regions.²⁹⁻³³ This might suggest that the left superior temporal gyrus is involved in the neurodegenerative process leading iRBD through PD or DLB. Moreover, it is interesting to note that microstructural changes in the white matter of several structures, in which we identified CBF anomalies, have been reported in iRBD using diffusion tensor imaging.³⁴

Our results showed diffuse hyperperfusion of the pons during wakefulness (rest condition) in iRBD patients as compared with healthy subjects. Cells in the subcoeruleus region located in the pons are mainly responsible of REM sleep atonia. A recent study in rats has showed that the sublaterodorsal nucleus and the pre-coeruleus nucleus (equivalent to the subcoeruleus in the cat) send caudal projections, directly inhibiting spinal cord motor neurons, resulting in atonia during REM sleep.³⁵ The same structures are also involved in generating the EEG activity characteristics of REM sleep, by sending rostral projections to the medial septum, which activates the hippocampus. However, loss of REM sleep atonia is insufficient to explain the whole range of motor manifestation seen in RBD. It has been suggested that different brainstem structures are involved in excessive phasic activity occurring during RBD. A recent study demonstrated that lesions of the caudal part of the ventral mesopontine junction can produce RBD-like behaviors.³⁶ Human case reports of lesions in pontine and

mesencephalic regions caused by tumour, ischemic infarct and surgery have been associated with RBD.¹ Moreover, neuropathology studies of two cases of iRBD revealed brainstem Lewy body disease at autopsy.^{37,38} Because of the low resolution of the SPECT, it is difficult to identify with precision the region of the pons involved in our study. Nevertheless, increased perfusion in the pons might reflect the loss of an inhibitory process normally present in that area. Hyperactivity in the pons has also been identified in PD patients with SPECT^{19,21} and PET¹⁸ imaging studies. However, increased brain activity in the area of the pons in PD is not reported in all studies, which might be explained in part by the lack of control for the presence of RBD in some PD patients. Since approximately half of PD patients also have a concomitant RBD,³⁹ the presence of this sleep disorder in studies of PD might well be an important confounding variable and should be controlled for.

We observed increased perfusion bilaterally in the putamen in iRBD, a change that can be also associated with early PD. Indeed, SPECT¹⁹⁻²¹ and PET¹⁸ studies have showed hyperperfusion in the basal ganglia and the bilateral putamen in PD patients without dementia. This increase in neuronal activity in the putamen in PD might be explained by the loss of dopaminergic inputs from the substantia nigra which, under normal conditions, exert a mildly inhibitory influence on the striatum.⁴⁰ PET study of dopamine receptors has showed a D2 binding increased in putamen contralateral to the most affected body side in PD patients.⁴¹ A reverse of this dopamine binding increased in putamen occur during the progression of the PD and binding values eventually become equal or lower than healthy subjects.

Our results showed increased perfusion in the hippocampus bilaterally, whereas Mazza et al. (2006)⁷ found lateral hyperperfusion in the right hippocampus only. Bilateral hyperactivity in the hippocampus has been described in advanced PD in a SPECT study with ^{99m}Tc-ECD.²⁰ The reason for increased CBF in the hippocampus in PD remains unclear, but must, in all likelihood, result from alterations of basal ganglia connection with the limbic system.⁴⁰ Thus, in iRBD, hippocampal hyperperfusion seem strongly associated with PD pathology. By contrast, Alzheimer disease (AD) is characterized by hypoperfusion in the hippocampus, reinforcing the concept that RBD is a preclinical marker of synucleinopathy and not AD.⁴²

The results of this study confirm the presence of regional brain perfusion abnormalities in iRBD compared with healthy subjects. We observed a pattern of rCBF modifications in iRBD similar to that commonly found in PD, with cortical hypoperfusion and subcortical hyperperfusion. This supports the hypothesis that RBD shares a similar underlying neuropathological process with PD. In accordance with the stages of Braak et al.,⁴³ the development of RBD is consistent with the pathological progression of PD in which neuronal deterioration occurs first in the brainstem, where it is responsible for RBD manifestation, before reaching the mesencephalic regions, where it induces the motor symptoms of PD.

Acknowledgements: This study was supported by grants from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec and the Canadian Institutes of Health Research (J.-F. Gagnon, J.-P. Soucy, R.B. Postuma and J. Montplaisir).

Full financial disclosure for the previous 12 months: Dr. Montplaisir received research grants/support from Boehringer-Ingelheim and Sanofi-Aventis, served as an advisor for Boehringer-Ingelheim, Merck and Servier, and received honoraria for speaking engagements from Valeant Pharmaceutical, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis and GlaxoSmithKline. Dr. Postuma received personal compensation for consultation and speaking activities for Teva Neurosciences. Vendette, Gagnon, Soucy, Gosselin, Tuineag and Godin have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5:424-432.
2. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572–577.
3. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-1300.
4. Postuma RB, Lang EA, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2006;66:845-851.
5. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:3298-3307.

6. Caselli RJ, Chen K, Bandy D, et al. A preliminary fluorodeoxyglucose positron emission tomography study in healthy adults reporting dream-enactment behaviour. *Sleep* 2006;29:927-933.
7. Mazza S, Soucy JP, Gravel P, et al. Assessing whole brain perfusion changes in REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2006;67:1618-1622
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4th ed revised). Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
10. Rechtschaffen A, Kales AA. *Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington, DC: Public Health Service, US Government Printing Office: 1968.
11. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini L, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2044-2051.
12. American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. (2nd ed.). Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
13. Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. II. New York: 1987;153-163.
14. Farnsworth D. The Farnsworth 100-hue test and dichotomous tests for color vision. (1943). *J Optom Soc Am* 1943;33:568-578.

15. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32:489-502.
16. Kinnear PR, Sahraie A. New Farnsworth-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5-22 and for age decades 30-70. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1408-1411.
17. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item cross-Cultural smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* 1996;106:353-356.
18. Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, et al. The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:783-801.
19. Feigin A, Antonini A, Fukuda M, et al. Tc-99m ethylene cysteinate dimer SPECT in the differential diagnosis of parkinsonism. *Mov Disord* 2002;17:1265-1270.
20. Imon Y, Matsuda H, Ogawa M, Kogure D, Sunohara N. SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1999;40:1583-1589.
21. Hsu JL, Jung TP, Hsu CY, et al. Regional CBF changes in Parkinson's disease: a correlation with motor dysfunction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1458-1466.
22. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001;56:643-649.
23. Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003;20:1309-1319.

24. Yong SW, Yoon JK, An YS, Lee PH. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2007;14:1357-1362.
25. Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci* 1991;11:641-649.
26. Cerf-Ducastel B, Murphy C. Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2006;31:386-396.
27. Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:1747-1754.
28. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1008-1013.
29. Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2005;62:281-285.
30. Osaki Y, Morita Y, Fukumoto M, Akagi N, Yoshida S, Doi Y. Three-dimensional stereotactic surface projection SPECT analysis in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord* 2005;20:999-1005.
31. Burton EJ, Karas G, Paling SM, et al. Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002;17:618-630.

32. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004;127:791-800.
33. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:254-259.
34. Unger MM, Belke M, Menzler K, et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 2010;33:767-773.
35. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 2006;441:589-594.
36. Lai YY, Hsieh KC, Nguyen D, Peever J, Siegel JM. Neurotoxic lesions at the ventral mesopontine junction change sleep time and muscle activity during sleep: an animal model of motor disorder sleep. *Neuroscience* 2008;154 :431-443.
37. Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med* 2007;8:60-64.
38. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995;45:709-712.
39. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
40. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-375.

41. Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, et al. [11C]Raclopride and P influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D2 receptors. Positron emission tomography in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:1325-1329.
42. Rodriguez G, Vitali P, Calvini P, et al. Hippocampal perfusion in mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2000;100:65-74.
43. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.

TABLES

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants

	20 iRBD	20 Controls	p
Male/female	13/7	15/5	ns
Age (years)	64.98 ± 7.72	67.35 ± 6.38	ns
Education (years)	11.56 ± 4.79	14.45 ± 4.21	ns
UPDRS-III^a	4.18 ± 3.60	1.87 ± 1.43	ns
UPSIT-12	8.39 ± 2.00		---
FM-100	150.11 ± 53.39		---
Disease duration (years)^b	11.05 ± 8.67 Range [1 – 30]		---

(Mean ± standard deviation); ^aNonparametric test (Mann-Whitney U); ^bFrom disease onset by the patient; iRBD = Idiopathic REM sleep behavior disorder; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test 12 items; FM-100 = Farnsworth-Munsell test.

Table 2. Brain regions with significant ($p < 0.01$) between-group rCBF changes

Structure	BA	Peak T-value	TAL Coordonates X Y Z			p-value
rCBF DECREASE CTRL > RBD						
Superior frontal medial Right	8,9,10	3.84	6	58	32	p< 0.001
Superior frontal medial Left	8,9,10	2.68	-6	42	40	p< 0.01
Superior frontal lateral Right	8,9	3.12	8	39	6	p< 0.01
Superior frontal lateral Left	8,9	2.93	-12	41	32	p< 0.01
Middle frontal lateral Right	9,46	3.76	24	35	31	p< 0.001
Middle frontal lateral Left	9,46	2.65	-30	34	28	p< 0.01
Precuneus	7	2.68	-4	-70	6	p< 0.01
rCBF INCREASE CTRL < RBD						
Pons		3.34	-2	-27	-27	p< 0.001
Putamen Right		3.35	26	-16	-8	p< 0.001
Putamen Left		2.60	-36	-12	-3	p< 0.01
Putamen Left (anterior)		3.07	-30	2	-7	p< 0.01
Hippocampus Right		3.11	42	-28	-9	p< 0.01
Hippocampus Left		3.30	-38	-30	-10	p< 0.001
Postcentral Gyrus	2	2.93	30	-31	42	p< 0.01
Superior Temporal (anterior)	21	2.79	-57	7	-10	p< 0.01
Middle Temporal (posterior)	21, 22	3.16	-50	-41	6	p< 0.01

BA = Brodmann's areas

TAL = Talairach

Table e-1. PSG variables of participants

	20 iRBD	20 Controls	p
REM sleep tonic EMG activity (%)^b	51.60 ± 25.29	9.43 ± 10.03	<0.001
Total sleep time (min)	401.63 ± 64.64	392.65 ± 65.17	ns
Sleep efficiency (%)	83.00 ± 11.32	85.00 ± 11.52	ns
Sleep onset latency (min)^b	16.87 ± 16.86	21.22 ± 31.15	ns
Stage 1 (%)	11.67 ± 5.90	9.57 ± 6.07	ns
Stage 2 (%)	57.77 ± 10.00	63.80 ± 8.18	ns
Slow wave sleep (%)^b	11.58 ± 12.32	8.64 ± 8.63	ns
REM sleep (%)	19.34 ± 10.45	17.62 ± 3.70	ns
Apnea-hypopnea index^b	3.42 ± 4.65	4.40 ± 5.45	ns

(Mean ± standard deviation) ^b Nonparametric test (Mann-Whitney U)

REM = Rapid eye movement; iRBD = Idiopathic REM sleep behavior disorder

Table e-2. Correlations between rCBF and markers of neurodegeneration

Structure	BA	Peak T-value	TAL Coordinates		
			X	Y	Z
FM-100					
Negative correlations					
Middle frontal gyrus Right	10	4.56	34	47	-2
Middle frontal gyrus Left	10	3.95	-36	44	-6
Pre-central gyrus Right	4,6	3.56	40	-10	26
Pre-central gyrus Left	4,6	3.56	-50	-3	-20
Middle temporal gyrus Right	21	4.02	53	-18	-9
Temporo-occipital gyrus Right	19,37	3.69	51	-56	-1
FM-100					
Positive correlations					
Middle occipital gyrus Right	18,19	5.07	34	-92	21
Middle occipital gyrus Left	18,19	3.85	-30	-96	25
Posterior cingulate gyrus Right		4.54	10	-53	23
Posterior cingulate gyrus Left		4.03	-10	-45	35
Posterior cerebellum Left		4.21	-36	-89	-24
UPSIT					
Positive correlations					
Uncus Right		4.45	20	-2	-42
Uncus Left		3.67	-28	-19	-36
Occipital gyrus Right	18	3.67	18	-70	2
Superior temporal gyrus Left	22	3.60	-65	-15	4
Posterior cerebellum		3.62	-2	-70	-45
UPDRS - III					
Positive correlations					
Anterior cingulate gyrus Right		3.80	20	31	2
Superior temporal gyrus Left	21	3.66	-69	-6	-5

FIGURE LEGENDS

Fig. 1.

rCBF decrease (A) and increase (B) in patients with iRBD in comparison with controls

Fig. 2.

Correlations between rCBF in the middle frontal gyrus and FM-100 adjusted score in iRBD

Fig. 3.

Correlations between rCBF in uncus and UPSIT-12 adjusted score in iRBD

FIGURES

Fig. 1

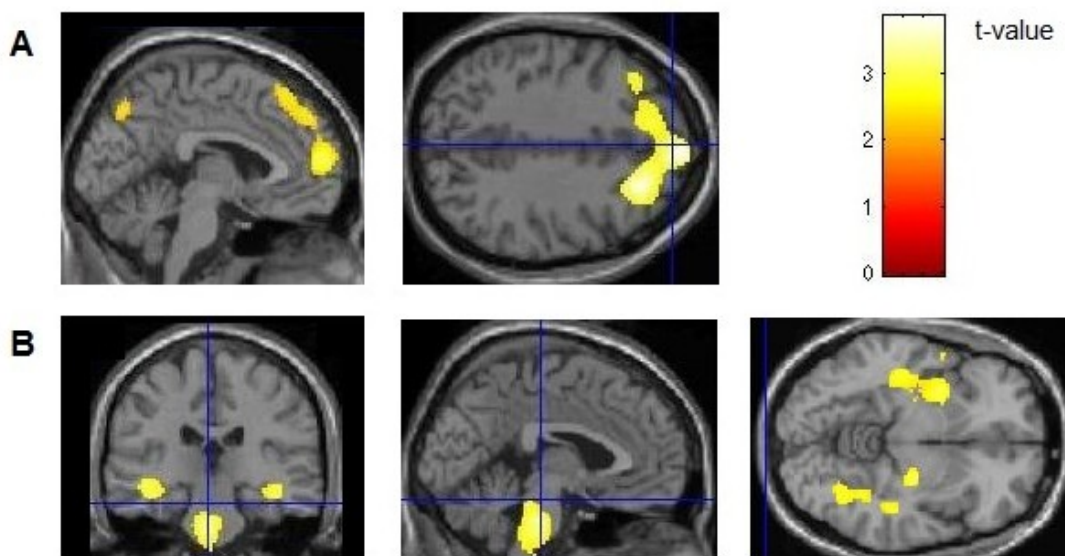


Fig. 2

FM-100 % normal for age and gender

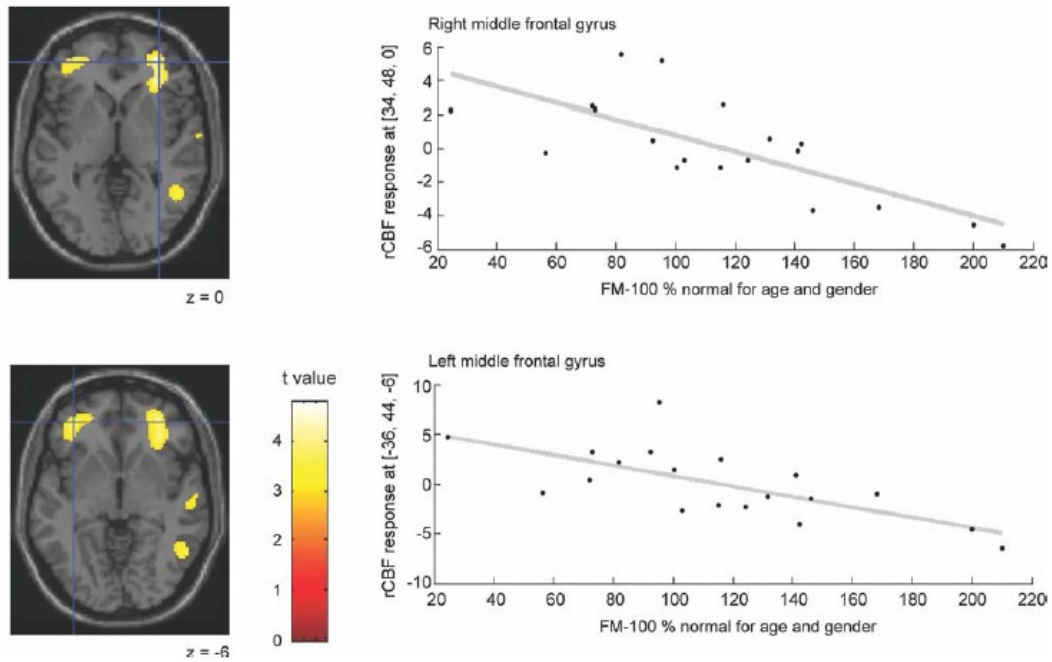
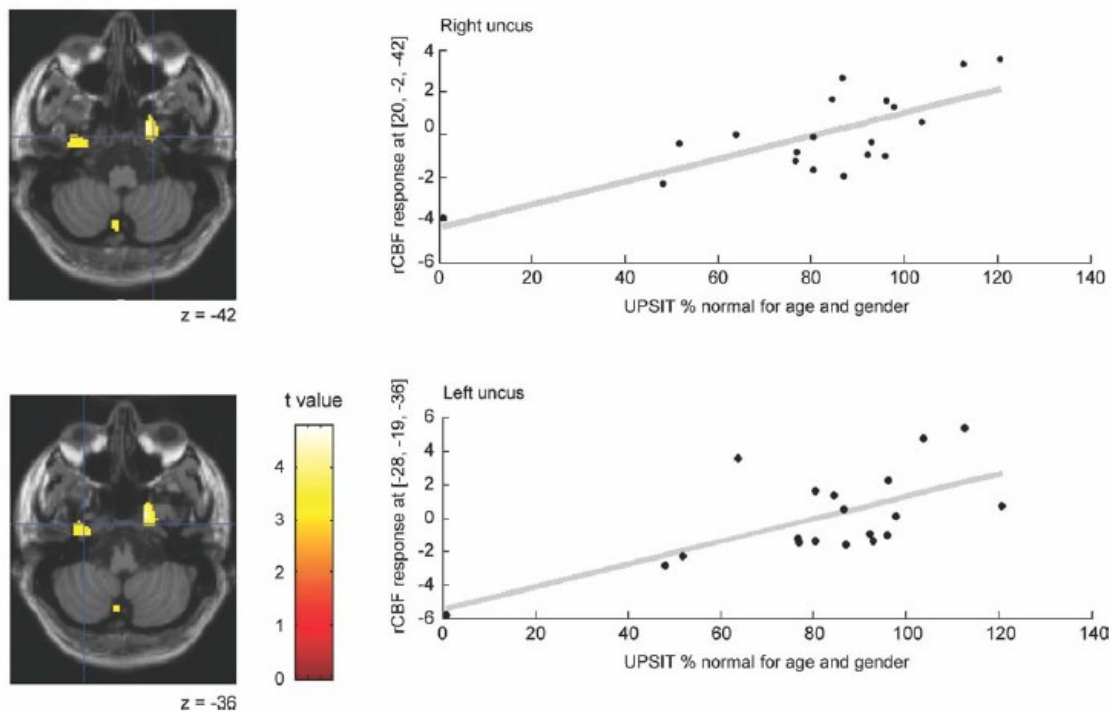


Fig.3

UPSIT % normal for age and gender



3.2. Article II

BRAIN PERFUSION ANOMALIES IN RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Mélanie Vendette, MSc;^{1,2} Jacques Montplaisir, MD, PhD,^{1,3} Nadia Gosselin, PhD;^{1,3} Jean-Paul Soucy, MD, MSc;^{4,5} Ronald B. Postuma, MD, MSc;^{1,6} Thien Thanh Dang-Vu, MD, PhD;^{1,7} and Jean-François Gagnon, PhD;^{1,8}

¹Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Québec, Canada

²Department of psychology, University of Montreal, Quebec, Canada

³Department of psychiatry, University of Montreal, Quebec, Canada

⁴Montreal Neurological Institute, McGill University, Quebec, Canada

⁵Department of nuclear medicine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Quebec, Canada

⁶Department of Neurology, Montreal General Hospital, Quebec, Canada

⁷Cyclotron Research Centre, University of Liege, Belgium

⁸Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Quebec, Canada

Article publié dans: Movement Disorders (2012) 26, 1717-1724

Disclosure: This study was supported by grants from the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec* and the Canadian Institutes of Health Research to JFG, JPS, RBP, and JM.

Corresponding author:

Dr. Jean-François Gagnon, PhD

Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

ABSTRACT

Background: Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder is an important risk factor for Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Approximately 50% of patients with REM sleep behavior disorder have mild cognitive impairment. Our objective was to investigate brain perfusion changes associated with mild cognitive impairment in REM sleep behavior disorder. **Methods:** Twenty patients with REM sleep behavior disorder, including 10 patients with mild cognitive impairment and 10 patients without mild cognitive impairment, and 20 healthy controls, underwent a complete neuropsychological assessment and a single photon emission computerized tomography using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ethylene Cysteinate Dimer. **Results:** Compared to controls, both REM sleep behavior disorder groups had hypoperfusion in the frontal regions. In addition, patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment showed cortical hypoperfusion in occipital, temporal, and parietal regions compared to controls and patients with REM sleep behavior disorder without mild cognitive impairment. Both REM sleep behavior disorder groups had hyperperfusion in the right hippocampus and parahippocampal gyri. However, patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment showed more pronounced anomalies in the right hippocampus and had increased perfusion in the putamen and the left paracentral gyrus. **Conclusions:** This study showed specific patterns of posterior cortical hypoperfusion and hyperperfusion in some brain areas in patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment, similar to those found in Parkinson's disease-dementia and dementia with Lewy bodies. This suggests the presence of an identifiable neuroimaging marker of synucleinopathy in REM sleep behavior disorder with mild cognitive impairment.

INTRODUCTION

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by an excessive muscle activity during REM sleep and the presence of abnormal motor behaviors associated with dream mentation. RBD is frequent in neurodegenerative diseases characterized by α -synuclein deposition such as Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB).¹ RBD is also a risk factor for synucleinopathies: 20 to 45% of patients with RBD develop a synucleinopathy within five years of the diagnosis of RBD.^{2,3} Recently, we found that approximately 50% of RBD patients have mild cognitive impairment (MCI),⁴ which is defined as cognitive decline greater than expected for an individual's age and education level with preserved activities of daily living.⁵ MCI is recognized as a risk factor for dementia.⁵

Regional cerebral blood flow (rCBF) and glucose metabolism changes have also been identified during wakefulness in RBD.⁶⁻⁹ Studies have found that RBD patients have hypoperfusion in several brain areas in the frontal, parietal, temporo-parietal and occipito-parietal lobes as well as in the cingulate gyrus, limbic structures and cerebellum. Hyperperfusion has also been observed in the pons, putamen and right hippocampus in RBD patients compared to healthy subjects. However, those studies did not look for the presence of MCI in their RBD population.

The aim of the present study was to compare rCBF distribution in RBD patients with MCI (RBD-MCI), RBD patients without MCI (RBD-NoMCI), and healthy subjects.

METHODS

Subjects

Patients were recruited at the sleep disorders center of the Sacre-Coeur Hospital in Montreal. All participants were interviewed by a sleep specialist and underwent polysomnographic (PSG) recording to confirm the diagnosis of RBD.^{10,11} At the time of the PSG recording, all patients had discontinued psychotropic medications for at least two weeks, including antidepressants and anxiolytics. Thus, none of the participants had drug-induced RBD. Twenty-eight PSG-confirmed RBD patients were recruited for this study. Participants first received a complete neuropsychological examination followed by a SPECT scan in the same week. Exclusion criteria were the presence of dementia diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual IV-TR criteria (DSM-IV-TR)¹² and on neuropsychological evaluation, a psychiatric condition according to the DSM-IV-TR, EEG abnormalities suggestive of epilepsy, sleep apnea syndrome (defined as an apnea index greater than 10 or a combined apnea-hypopnea index greater than 20 per hour of sleep), the presence of diabetes or unstable hypertension, or a history of head injury, brain tumor, stroke or encephalitis. A complete neurological examination was performed by a neurologist specialized in movement disorders (RP) to exclude subjects with parkinsonism or other neurological disorders. A motor assessment was also performed according to Part III of the Unified Parkinson Disease Rating Scale.¹³

Eight patients were excluded from the study: four had sleep apnea syndrome, three had dementia, and one had bipolar disorder. Twenty PSG-confirmed RBD patients (10 RBD-MCI patients and 10 RBD-NoMCI patients) and 20 healthy subjects were included. Seventeen of

the RBD patients and all controls had participated in a previous study.⁷ The RBD-MCI group included three women, mean age 68.47 ± 5.72 years, mean educational level 10.20 ± 4.52 years, and mean MMSE score 28.43 ± 1.51 . The RBD-NoMCI group included five women, mean age 65.64 ± 8.22 , mean educational level 13.50 ± 4.72 years, and mean MMSE score 29.00 ± 1.15 . The control group included five women, mean age 67.35 ± 6.38 years, mean educational level 14.45 ± 4.21 years, and mean MMSE score 29.53 ± 0.71 . Details of demographic and clinical variables are presented in supplemental data Table e-1. At the time of the SPECT scan, one RBD-MCI patient and three RBD-NoMCI patients were taking clonazepam, a medication used for the treatment of RBD. The protocol was approved by the Sacré-Coeur Hospital-Université de Montréal ethics committee, and all participants signed a consent form to participate.

Polysomnography

PSG recording included two EEG leads (C3-A2 and O2-A1), left and right electro-oculograms (EOG), and a chin electromyogram (EMG). Stages 1 to 4 non-REM sleep were scored according to Rechtschaffen and Kales.¹⁴ REM sleep and the presence of excessive muscle activity during REM sleep were scored based on a method recently developed in our laboratory for RBD.¹⁰ Several PSG variables were considered including total sleep time, sleep efficiency (i.e. total sleep time/total sleep period X 100), sleep latency (time from lights off to the first sign of sleep), percentage of stages 1, 2, slow wave sleep (stages 3 and 4), and REM sleep. Respiration was recorded using a nasal canula and a thoracic strain gauge. Blood oxygen saturation was recorded by a transcutaneous finger pulse oximeter. PSG variables are presented in supplemental data Table e-1.

Neuropsychological assessment and MCI criteria

Global cognitive functioning was assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE).¹⁵ Three main cognitive domains were assessed. Attention and executive functions were assessed by the Digit Span subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale, version III (WAIS-III) (scaled score),¹⁶ the Trail Making Test part B (time in seconds),¹⁷ a modified version of the Stroop Color Word Test (part III – part I time in seconds and part III – part I number of errors),¹⁸ the semantic verbal fluency test (animals, fruits/vegetables; number of words in 1 minute for each category) and the letter verbal fluency test (letters P, F and L; number of words in 1 minute for each letter).¹⁹ Episodic verbal learning and memory domain was assessed by the five following variables from the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT):²⁰ Sum of trials 1 to 5, List B, Immediate recall, Delayed recall after 20 minutes, and recognition. Visuospatial abilities were assessed by the Copy of the Rey-O figure,²¹ the Block Design subtest of the WAIS-III (scaled score)¹⁶ and the Bells test (number of omissions).²²

MCI diagnosis was determined at a consensus meeting between the neurologist (RP) and the neuropsychologist (JFG) based on the following criteria:^{4,5} 1) a subjective cognitive complaint on the structured interview; 2) objective evidence of cognitive decline defined as any two scores, in a same cognitive domain, ≥ 1.5 standard deviations below the standardized mean; 3) preserved activities of daily living based on previous and actual capacities; and 4) cognitive deficits not better explained by medication use or another medical/psychiatric disorder.

SPECT Image transformation and data analysis

SPECT scans were performed in the morning during wakefulness under resting condition following intravenous injection of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ethylene Cysteinate Dimer (ECD). Thirty minutes after the intravenous administration, subjects were placed in a three-headed SPECT scanner (PRISM system, Picker Co.). Forty projections by scanner head (120 in total) were obtained, at 40 seconds per projection, on a 128 x 128 matrix using a photopeak window and a lower-energy Compton scatter window. Reconstruction was performed with filtered back projection using a butterworth filter (order: 8; cut-off: 0.39 FWHM) following subtraction of 40% of the Compton window from the peak window for scatter correction. Attenuation correction was performed with a non-iterative Chang algorithm using a coefficient of 0.15 cm^{-1} . Images were converted to the DICOM format and then transformed to the Analyze format for further processing.

SPECT data were processed with Statistical Parametric Mapping program, version 2 (SPM2) using Matlab (version 7.1). All studies were registered and spatially normalized to the SPM SPECT template and the normalized studies were smoothed with a 14-mm FWHM filter. Global normalization was performed using proportional scaling and the global value was set at 50. Scans were normalized to the global CBF value (unitless). A grey matter threshold of 1.0 was used to minimize the risk that findings indicating hyperperfusion were artefacts resulting from the global mean normalization.²³ A grey matter mask defined from an magnetic resonance imaging (MRI) atlas (ICBM152) was applied.

Statistical analysis

One-way analyses of variance (ANOVA) were used to measure differences for demographic, clinical, PSG, and neuropsychological variables between the three groups. Post hoc analyses were performed with Tukey HSD tests. Nonparametric Kruskal-Wallis (or Mann-Whitney) tests were applied for variables that were not distributed normally. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Between-group differences in rCBF distribution were measured with SPM2 software using a two-sample t-test. Note that the atlas used to spatially register all cases was based on HMPAO studies, whereas our subjects were studied with ECD. Biological, class-specific differences between subjects and the individuals used to generate the template are not the strongest determinants of between-group differences brain perfusion. However, some impact of using a tracer-unmatched template for voxel-based comparisons cannot be excluded.²⁴ We investigated hypoperfusion and hyperperfusion comparisons in the three groups (e.g. RBD-MCI vs controls, RBD-NoMCI vs controls and RBD-MCI vs RBD-NoMCI). A region was considered significantly different between groups when $p < 0.05$ (peak voxel level) after correcting for multiple comparisons on small volumes of interest (SVC; sphere, 15 mm). This correction limits the analysis to specifically hypothesised brain regions of interest,²⁵ whose coordinates have been previously published. The statistically significant differences in regional cerebral perfusion were overlaid on a MRI template from the Montreal Neurological Institute.

RESULTS

Demographic, clinical, and PSG variables

No significant between-group differences were observed for demographic, clinical, or PSG variables (Table e-1), except for tonic REM sleep EMG activity [$H(2) = 22.93$; $p < 0.001$], where both RBD groups showed a higher percentage compared to controls.

Neuropsychological assessment

The neuropsychological testing results are presented in Table 1. Compared to controls and RBD-NoMCI patients, RBD-MCI patients showed poorer performance on the Digit span, Trail Making Test part B, semantic and letter verbal fluency test, sum of trials 1 to 5 of the RAVLT, and the Copy of the Rey-O figure. RBD-MCI patients also showed poorer performance than controls on immediate recall on the RAVLT. No significant differences were observed between RBD-NoMCI patients and control subjects.

Insert Table 1 approximately here

Regional perfusion: Group differences

Results on between group differences in rCBF with regions significant at $p_{corrected} < 0.05$ are presented in Table 2 (hypoperfusion) and Table 3 (hyperperfusion). Other regions significant at $p_{uncorrected} < 0.01$ are presented in supplemental material Table e-2.

Insert Table 2 approximately here

Insert Table 3 approximately here

RBD-MCI versus RBD-NoMCI

Compared to RBD-NoMCI patients, RBD-MCI patients showed significant relative hypoperfusion in the cortical posterior regions, including the occipital cunei (BA 18) and the superior temporal gyri (BA 22/42) bilaterally. Relative increased perfusion in the right hippocampus, bilateral putamen, and left paracentral region (BA 4/6) was also observed (Figure 1).

Insert Figure 1 approximately here

RBD-MCI versus controls

Compared to controls, RBD-MCI patients showed significant relative hypoperfusion in the bilateral middle frontal gyri (BA 9). Significant cortical posterior hypoperfusion was also observed in both the occipital cunei (BA 18), right superior occipital gyrus (BA19), left parieto-occipital (precuneus) (BA 7), left inferior parietal lobule (angular gyrus) (BA 39/40),

and right superior temporal gyrus (BA 22). Moreover, significant relative increased perfusion was observed in the right hippocampus, bilateral parahippocampal gyri, and left paracentral gyrus (4/6) (Figure 2).

Insert Figure 2 approximately here

RBD-NoMCI versus controls

Compared to controls, RBD-NoMCI patients showed significant relative hypoperfusion in the right superior frontal gyrus (BA 10) and both middle frontal gyri (BA 47). Significant relative hyperperfusion was also found in the right hippocampus and both parahippocampal gyri (Figure e-1).

DISCUSSION

The present study looked for specific abnormalities in rCBF in RBD-MCI patients compared to RBD-NoMCI patients and healthy subjects. Our main finding was decreased perfusion in the posterior cortical regions in RBD-MCI patients, mainly in the occipital, parietal, and temporal areas. Hypoperfusion and hypometabolism in these regions have been reported using SPECT and PET in RBD.⁶⁻⁹ However, these studies did not look for the presence of MCI in their RBD population. Similar posterior cortical hypoperfusion in occipito-parieto-temporal regions has been well described in PD patients with MCI, PD with dementia (PDD), and

DLB.^{26,27} Posterior occipital brain hypoperfusion has been identified as a hallmark of brain anomalies associated with PDD and DLB compared to Alzheimer's disease, in which more temporal hypoperfusion was observed.^{28,29} Furthermore, posterior cortical dysfunction in PDD or DLB has also been frequently reported by studies using EEG, voxel-based morphometry, and diffusion tensor imaging.³⁰⁻³² Overall, this suggests that RBD-MCI patients share a common pattern of rCBF anomalies with PDD and DLB. The posterior cortical hypoperfusion, particularly in occipital areas, found only in RBD-MCI, might signal that these patients are at risk of developing subsequent cognitive decline.

We found a frontal rCBF decrease in both RBD groups compared to healthy controls. These results suggest that the frontal lobe hypoperfusion found in RBD patients is relatively independent of cognitive status. Cognitively intact PD patients also demonstrate frontal hypoperfusion compared to healthy subjects.³³ This frontal hypoperfusion is consistent with the presence of reduced frontal lobe activity related to reduced dopaminergic input from the basal ganglia to this region.³⁴ Thus, the rCBF anomalies in the frontal lobes in RBD may be more related to preclinical PD, and not necessarily to incipient dementia.

Increased perfusion in the right hippocampus and in the bilateral parahippocampal regions in both RBD groups have been found compared to controls. This is concordant with results of previous SPECT studies in RBD.^{6,7} Moreover, a voxel-based morphometry study of MRI in RBD found increased grey matter density in the hippocampus.³⁵ Hippocampal hyperperfusion has been observed in the initial stage of PD,³⁶ as well as in other neurodegenerative diseases.³⁷ It has been demonstrated that hippocampal activation may predict cognitive decline in MCI

subjects.³⁸ Our results showed that RBD-MCI patients present a more pronounced increase in rCBF in the hippocampus, suggesting that this subgroup of RBD patients is at greater risk for cognitive deterioration. Another study using arterial spin-labeling perfusion with MRI found increased perfusion in the hippocampus and the putamen in MCI patients who progress toward neurodegenerative disease.³⁹

Our results showed hyperperfusion in the putamen bilaterally in RBD-MCI compared to RBD-NoMCI patients. We also observed hyperperfusion in the left paracentral region in RBD-MCI patients compared to RBD-NoMCI and controls. Bilateral putamen hyperperfusion has been observed in PD and DLB.^{36,40} Increased brain activity in the putamen in parkinsonism disease results from the loss of dopaminergic innervation from the substantia nigra, which normally inhibits the striatum.³⁴ However, increased metabolism in the paracentral cortical region is also present in PD, and it has been demonstrated that this paracentral hyperactivity progresses with the course of the disease.⁴¹ In a recent PET study, it has been shown that increased metabolism in the putamen and the paracentral areas may precede the onset of motor symptoms in PD.⁴² Indeed, hyperperfusion in the putamen and the paracentral regions observed in RBD-MCI patients might be a preclinical sign of PD.

To conclude, the risk of developing PD or DLB in RBD has been estimated at 20–45% within 5 years after RBD diagnosis. Approximately 50% of RBD patients have MCI, which is an important risk factor for dementia. No study to date has estimated the risk of developing dementia in RBD with MCI. However, our results show a different pattern of rCBF anomalies in RBD with MCI to that of RBD without MCI, with a distribution similar to that reported in

PDD and DLB. Future prospective and longitudinal studies are needed to determine whether these rCBF markers predict conversion to PD or DLB in RBD.

Acknowledgements: This study was supported by grants from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec and the Canadian Institutes of Health Research.

Full Financial Disclosures of all Authors for the Past Year: Dr. Montplaisir receives research support from GlaxoSmithKline, Merck Pharma, and the Canadian Institutes of Health Research. Dr. Gosselin receives research support from the Fonds de la recherche en santé du Québec and the Canadian Institutes of Health Research. Dr. Soucy received funding from the Canadian Institutes of Health Research and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada. Dr. Postuma receives research support from the Canadian Institutes of Health Research, the Fonds de la Recherche en Santé Québec, the Weston Foundation, and the Drummond Foundation. Dr. Gagnon receives research support from the Canadian Institutes of Health Research and the Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Dr Dang-Vu receives research support from the Canadian Institutes of Health Research, the Belgian National Funds for Scientific Research (FNRS), the Fonds Léon Frédéricq (Belgium), the Belgian College of Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, and Wallonie-Brussels International (WBI). M. Vendette has nothing to disclose.

Author's Roles:

1. Research project: A. Conception, B. Organization, C. Execution, D. Funding;
2. Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique;
3. Manuscript: A. Writing of the first draft, B. Review and Critique;

Mélanie Vendette: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 3A

Jacques Montplaisir: 1A, 1B, 1C, 1D, 2C, 3B

Nadia Gosselin: 1A, 1C, 2C, 3B

Jean-Paul Soucy: 1A, 1B, 1C, 1D, 2C, 3B

Ronald Postuma: 1C, 1D, 2C, 3B

Thien Thanh Dang-Vu : 2A, 2B, 3B

Jean-François Gagnon: 1A, 1B, 1C, 1D, 2A, 2C, 3B

REFERENCES

1. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurology* 2006;5:424–432.
2. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296–1300.
3. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572–577.
4. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild Cognitive impairment in rapid eye movement behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39–47.
5. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262-1270.
6. Mazza S, Soucy J, Gravel P, et al. Assessing whole brain perfusion changes in REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2006;67:1618–1622.
7. Vendette M, Gagnon JF, Soucy JP, et al. Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2011;26:1717-1724.
8. Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, et al. Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol* 2011;18:784-788.

9. Caselli RJ, Chen K, Bandy D, et al. A preliminary fluorodeoxyglucose positron emission tomography study in healthy adults reporting dream-enactment behaviour. *Sleep* 2006;29:927-933.
10. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini L, et al. Polysomnographic diagnostic of REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2044-2051.
11. American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. (2th ed.). Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (4th ed revised). Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
13. Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent developments in Parkinson's disease. II. New York: 1987;153–163.
14. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: Public Health Service, US Government Printing Office; 1968.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
16. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Brace & Company, 1997.
17. Army Individual Test Battery: manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office, 1944.

18. Bohnen N, Jolles J, Twijnstra A. Modification of the Stroop color word test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *Clin Neuropsychol* 1992;6:178–184.
19. Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, et al. Contributions to neuropsychological assessment. New-York: Oxford University Press, 1983.
20. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
21. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol* 1944;30:286–356.
22. Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y. The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 1989;22:49–54.
23. Cistaro A, Valentini MC, Chiò A, et al. Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:251-259.
24. Morbelli S, Rodriguez G, Mignone A, et al. The need of appropriate brain SPECT templates for SPM comparisons. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:89-98.
25. Brett M, Penny W, Kiebel SJ. An introduction to random field theory. In: Frackowiak RS, Friston KJ, Frith C, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, et al., editors. *Human Brain Function*. San Diego: Academic.
26. Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, et al. Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Mov Disord* 2009;24:414-421.

27. Kasama S, Tachibana H, Kawabata K, Yoshikawa H. Cerebral blood flow in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease according to three-dimensional stereotactic surface projection imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:266-275.
28. Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003;20:1309-1319.
29. Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, et al. A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:615-622.
30. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofri M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 2008;131:690-705.
31. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004;127:791-800.
32. Lee JE, Park HJ, Park B, et al. A comparative analysis of cognitive profiles and white-matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:320-326.
33. Antonini A, De Notaris R, Benti R, De Gaspari D, Pezzoli G. Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2001;22:45-46.

34. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366–375.
35. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol* 2011;69:400-407.
36. Imon Y, Matsuda H, Ogawa M, Kogure D, Sunohara N. SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1999;40:1583-1589.
37. Putcha D, Brickhouse M, O'Keefe K, et al. Hippocampal hyperactivation associated with cortical thinning in Alzheimer's disease signature regions in non-demented elderly adults. *J Neurosci* 2011;31:17680-17688.
38. Miller SL, Fenstermacher E, Bates J, et al. Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:630–635.
39. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, et al. Cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology* 2009;250:856-866.
40. Firbank MJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT. Longitudinal study of cerebral blood flow SPECT in Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:776-782.
41. Huang C, Tang C, Feigin A, et al. Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1834-1846.

42. Tang CC, Poston KL, Dhawan V, Eidelberg D. Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2010;30:1049-1056.

TABLES

Table 1. Neuropsychological performance

	A RBD-MCI	B RBD-NoMCI	C Controls	p	Post-Hoc Significance
Digit Span	7.10 ± 1.66	9.80 ± 1.55	10.20 ± 3.02	0.007	[A<B ^b];[A<C ^b]
Trail Making Test part B (sec)	173.90 ± 94.60	104.00 ± 47.71	92.05 ± 44.74	0.005	[A>B ^b];[A>C ^c]
Stroop III-I (sec)	88.33 ± 33.71	62.29 ± 25.87	61.83 ± 20.40	ns	ns
Stroop III-I (errors)^a	5.50 ± 10.17	4.14 ± 4.20	1.94 ± 2.11	ns	ns
Verbal fluency semantic	25.67 ± 3.84	36.50 ± 10.65	35.13 ± 6.75	0.007	[A<B ^c];[A<C ^b]
Verbal fluency letter	20.33 ± 6.89	34.10 ± 9.34	39.93 ± 10.10	0.0001	[A<B ^c];[A<C ^d]
RAVLT trials 1 to 5	34.70 ± 12.31	47.20 ± 5.73	47.30 ± 8.29	0.002	[A<B ^c];[A<C ^c]
RAVLT list B	3.60 ± 1.43	5.00 ± 2.16	5.00 ± 1.84	ns	ns
RAVLT immediate recall	6.80 ± 2.49	9.30 ± 2.50	9.55 ± 3.05	0.04	[A<C ^b]
RAVLT delayed recall	6.60 ± 3.50	10.40 ± 3.24	8.80 ± 3.58	ns	ns
RAVLT recognition	12.44 ± 2.19	13.50 ± 1.65	13.85 ± 1.04	ns	ns
Rey-O figure (copy)	25.95 ± 6.19	31.10 ± 2.51	31.48 ± 2.55	0.002	[A<B ^c];[A<C ^c]
Block design	9.60 ± 3.00	10.60 ± 1.51	11.50 ± 3.59	ns	ns
Bells test (errors)^a	2.50 ± 3.10	1.60 ± 1.58	2.00 ± 2.10	ns	ns

(Mean ± Standard Deviation)

^aNonparametric (Kruskal-Wallis)

^bp < 0.05; ^cp < 0.01; ^dp < 0.001

RBD = Rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD-MCI = RBD with mild cognitive impairment;

RBD-NoMCI = RBD without MCI; RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test.

Table 2. Between-group differences in regional cerebral blood flow (hypoperfusion) significant at $p_{corrected} < 0.05$

Voxel-Level							
Structure	Side	BA	T score	Z score	TAL Coordinates		
					X	Y	Z
rCBF RBD-MCI < RBD-NoMCI							
Occipital gyrus (cuneus) ²⁹	R	18	3.02	2.58	8	-77	19
Occipital gyrus (cuneus) ²⁹	L	18	2.43	2.23	-14	-73	26
Superior temporal gyrus ³¹	R	22/42	4.46	3.61	63	-32	11
Superior temporal gyrus ³¹	L	22/42	2.59	2.62	-65	-31	9
rCBF RBD-MCI < Controls							
Middle frontal gyrus ²⁹	R	9	3.00	2.77	24	33	32
Middle frontal gyrus ²⁹	L	9	2.56	2.41	-38	30	26
Occipital gyrus (cuneus) ²⁹	R	18	2.76	2.58	14	-63	18
Occipital gyrus (cuneus) ²⁹	L	18	2.85	2.65	-10	-75	13
Superior occipital gyrus ³¹	R	19	2.40	2.27	42	-75	15
Parieto-occipital gyrus (precuneus) ³¹	L	7	2.72	2.54	-34	-65	29
Inferior parietal lobule (angular) ⁴¹	L	39/40	2.44	2.31	-51	-61	31
Superior temporal gyrus ³¹	R	22	2.58	2.43	57	-50	15
rCBF RBD-NoMCI < Controls							
Superior frontal gyrus ³¹	R	10	4.02	3.54	22	49	3
Middle frontal gyrus ⁶	R	47	2.94	2.72	38	34	19
Middle frontal gyrus ⁶	L	47	3.45	3.12	-42	30	26

rCBF = regional cerebral blood flow; RBD = Rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD-MCI = RBD with mild cognitive impairment; RBD-NoMCI = RBD without MCI; BA = Brodmann area; TAL = Talairach coordinates; R = right; L = left.

Table 3. Between-group differences in regional cerebral blood flow (hyperperfusion) significant at $p_{corrected} < 0.05$

Voxel-Level							
Structure	Side	BA	T score	Z score	TAL Coordinates		
					X	Y	Z
rCBF RBD-MCI > RBD-NoMCI							
Hippocampus ⁶	R		2.63	2.39	32	-12	-16
Putamen ⁶	R		2.88	2.58	12	17	-8
Putamen ⁶	L		3.08	2.73	-14	19	-9
Paracentral gyrus ³⁸	L	4/6	3.14	2.77	-18	-21	45
rCBF RBD-MCI > Controls							
Hippocampus ⁶	R		4.47	3.13	34	-16	-8
Parahippocampal gyrus ³⁶	R	36	3.97	3.50	40	-22	-12
Parahippocampal gyrus ³⁶	L	36	3.10	2.85	-42	-28	-10
Paracentral gyrus ⁴¹	L	4/6	2.83	2.63	-22	-17	47
rCBF RBD-NoMCI > Controls							
Hippocampus ⁶	R		2.73	2.55	30	-16	-6
Parahippocampal gyrus ³⁶	R		3.54	3.19	42	-32	-14
Parahippocampal gyrus ³⁶	L		2.79	2.60	-40	-32	-12

rCBF = regional cerebral blood flow; RBD = Rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD-MCI = RBD with mild cognitive impairment; RBD-NoMCI = RBD without MCI; BA= Brodmann area; TAL= Talairach coordinates; R= right; L= left

Table e-1. Demographic, clinical and polysomnographic variables

	A RBD-MCI	B RBD-NoMCI	C Controls	p
Male (female)	7 (3)	5 (5)	15 (5)	ns
Age (years)	68.47 ± 5.72	65.64 ± 8.22	67.35 ± 6.38	ns
Education (years)	10.20 ± 4.52	13.50 ± 4.72	14.45 ± 4.21	ns
MMSE	28.43 ± 1.51	29.00 ± 1.15	29.53 ± 0.71	ns
UPDRS-III^a	4.27 ± 3.46	4.15 ± 3.92	1.87 ± 1.43	ns
Disease duration (RBD) From symptoms onset	13.40 ± 10.00 Range [1-17]	8.00 ± 5.75 Range [3-35]		ns
Tonic REM sleep EMG activity (%)^a	58.66 ± 33.13	50.70 ± 11.63	9.43 ± 10.03	p<0.001 ^b
Total sleep time (min)	392.10 ± 85.32	411.67 ± 60.42	392.64 ± 65.17	ns
Sleep efficiency (%)	80.53 ± 13.80	84.86 ± 10.43	85.00 ± 11.52	ns
Sleep onset latency (min)^a	19.53 ± 15.52	23.69 ± 22.98	21.23 ± 31.15	ns
Stage 1 (%)	15.15 ± 7.71	11.08 ± 5.15	9.57 ± 6.07	ns
Stage 2 (%)	57.95 ± 12.27	56.70 ± 7.72	63.80 ± 8.18	ns
Slow wave sleep (%)^a	10.98 ± 11.07	14.94 ± 13.24	8.64 ± 8.63	ns
REM sleep (%)	16.34 ± 8.08	17.34 ± 6.82	17.62 ± 3.70	ns
Apnea-hypopnea index^a	2.02 ± 2.33	4.03 ± 5.24	4.44 ± 5.45	ns

Mean ± Standard Deviation

^aNonparametric (Kruskal-Wallis)

^b[C < A and B]

MMSE = Mini-Mental State Examination; UPDRS-III = Unified Parkinson Disease Rating Scale part III

REM = Rapid eye movement; RBD = REM sleep behavior disorder;

RBD-MCI = RBD with mild cognitive impairment; RBD-NoMCI= RBD without MCI.

Table e-2. Between-group difference in regional cerebral blood flow significant at $p_{uncorrected} < 0.01$

Voxel-Level								
Structure	Side	BA	$p_{uncorrected}$	T score	Z score	TAL Coordinates		
						X	Y	Z
rCBF RBD-MCI < RBD-NoMCI								
Insula	R	13	0.004	2.93	2.62	40	-8	4
rCBF RBD-MCI < Controls								
Insula	R	13	0.01	2.67	2.50	42	-9	6
rCBF RBD-NoMCI < Controls								
Orbito-frontal	R	11	0.002	3.10	2.85	34	44	-17
Orbito-frontal	L	11	<0.001	4.02	3.54	-18	51	-24
rCBF RBD-MCI > RBD-NoMCI								
Orbito-frontal	R	11	0.01	2.84	2.55	8	42	-19
Orbito-frontal	L	11	0.01	2.48	2.27	-4	36	-20
rCBF RBD-MCI > Controls								
Fusiform gyrus	L	37	0.001	3.44	3.11	-38	-51	-13
Anterior temporal	L	13/38	0.001	3.59	3.23	-32	3	-15
rCBF RBD-NoMCI > Controls								
Fusiform gyrus	L	37	0.01	2.98	2.76	-38	-43	-6
Anterior temporal	L	13/38	0.01	2.49	2.35	-36	5	-14
Superior temporal gyrus	L	22	<0.001	4.03	3.55	-65	-29	5
Temporo-occipital gyrus	R	37	<0.001	4.01	3.53	50	-58	3
Temporo-occipital gyrus	L	37	0.001	3.35	3.05	-49	-46	8

rCBF = regional cerebral blood flow; RBD= Rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD-MCI= RBD with mild cognitive impairment; RBD-NoMCI= RBD without MCI; BA= Brodmann area; TAL= Talairach coordinates; R= right; L= left

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Results of regional cerebral blood flow (rCBF) difference between rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) patients with mild cognitive impairment (RBD-MCI) and RBD patients without MCI (RBD-NoMCI). A: Brain areas in which rCBF is lower in RBD-MCI than in RBDNoMCI patients. B: Brain areas in which rCBF is higher in RBD-MCI than in RBD-NoMCI patients.

Figure 2. Results of regional cerebral blood flow (rCBF) difference between rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) patients with mild cognitive impairment (RBD-MCI) and control subjects. A: Brain areas in which rCBF is lower in RBD-MCI patients than in controls. B: Brain areas in which rCBF is higher in RBD-MCI patients than in controls.

Figure e-1. Results of regional cerebral blood flow (rCBF) difference between rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) patients without mild cognitive impairment (RBD-NoMCI) and control subjects. A: Brain areas in which rCBF is lower in RBD-NoMCI patients than in controls. B: Brain areas in which rCBF is higher in RBD-NoMCI patients than in controls.

Figure 1.

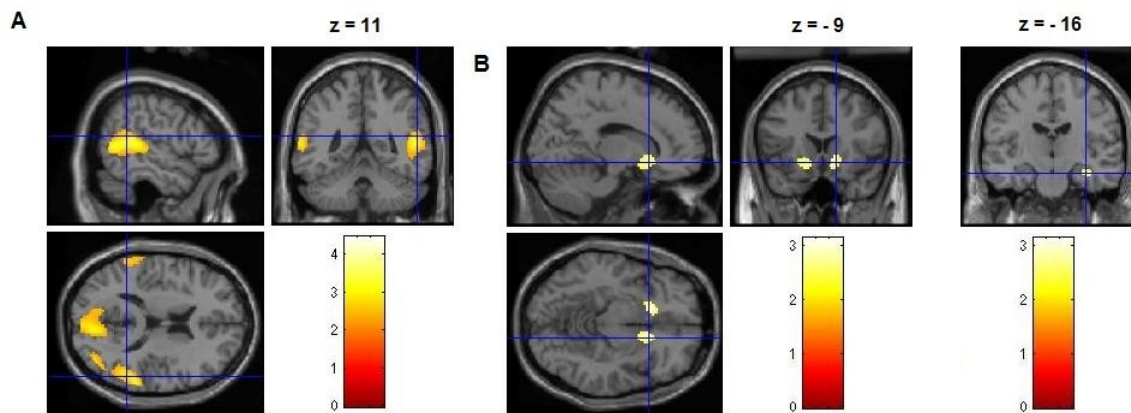


Figure 2.

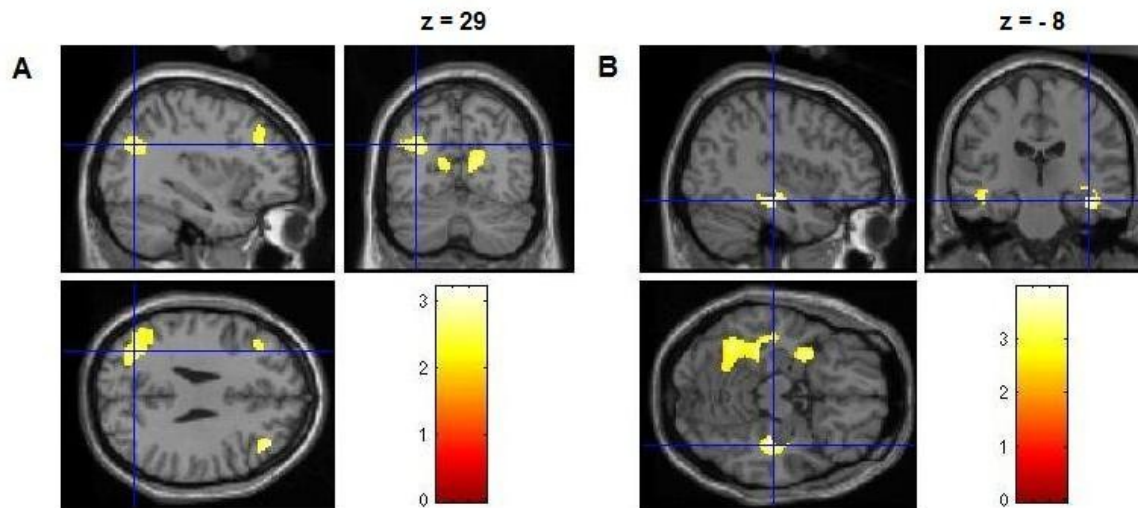
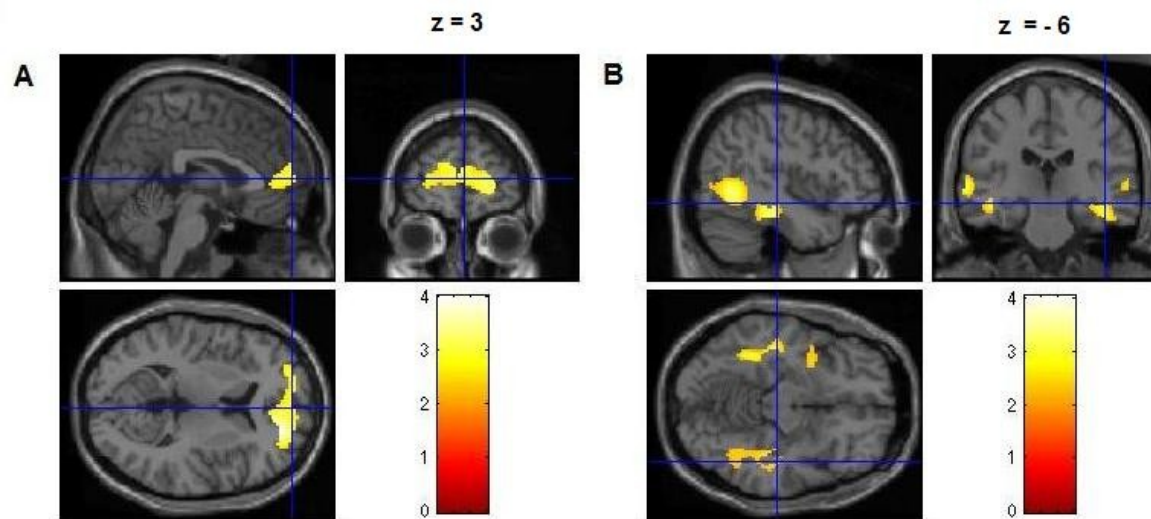


Figure e-1



4. Discussion

L'objectif du présent projet de recherche consistait à étudier les anomalies du DSCr de repos à l'aide de la TEM dans le TCSPi. Deux études ont été réalisées. La première a démontré la présence de perturbations du DSCr chez une cohorte de 20 patients avec un TCSPi comparé à un groupe de 20 sujets contrôles en bonne santé. Les anomalies du DSCr de repos mises en évidence dans le TCSPi sont similaires à celles observées dans la MP en TEM (Feigin et al., 2003; Hsu et al., 2007; Imon et al., 1999) et en TEP (Elderberg et al., 1994; Ma et al., 2007; Moeller & Eidelberg, 1997). En effet, nos résultats ont montré une diminution de la perfusion cérébrale dans les régions frontales et pariétales ainsi qu'une augmentation de la perfusion au niveau du pont, du putamen bilatéral et des hippocampes chez les participants avec un TCSPi comparativement aux sujets sains. De plus, nos résultats ont montré une relation significative entre la perfusion cérébrale des patients avec un TCSPi et la présence de marqueurs biologiques des synucléinopathies, notamment au plan de l'olfaction et de la discrimination des couleurs. Par ailleurs, la présence d'un TCL n'a pas été contrôlée chez les patients avec un TCSPi et nous avons observé, à posteriori, que six patients sur un total de 20 présentaient un TCL. Ces observations ont d'ailleurs menées à la réalisation de la seconde étude.

Ainsi, nous avons réalisé une étude en TEM afin de mettre en évidence les modifications du DSCr associées à la présence d'un TCL dans le TCSPi. Les résultats de cette étude montrent que, contrairement aux patients avec un TCSPi sans TCL, les patients avec un TCSPi et un TCL ont des hypoperfusions spécifiques dans les régions corticales postérieures (régions occipitale et temporo-occipitales) similaires à celles observées en TEM dans la MP avec TCL (Hosokai et al., 2009), la MP avec démence (Firbank, Colloby, Burn, McKeith, & O'Brien, 2003; Kasama et al., 2005; Mito et al., 2005; Osaki et al., 2005; Sawada et al., 1992) et la

DCL (Colloby et al., 2002; Kasama et al., 2005; Minoshima et al., 2001; Mito et al., 2005). Des hyperperfusions au niveau du putamen bilatéral, de l'hippocampe droit et du gyrus paracentral gauche ont également été observées chez nos patients avec un TCSPi et un TCL. Par ailleurs, un profil commun d'anomalies de la perfusion cérébrale a été observé entre les deux groupes de patients avec un TCSPi (avec et sans TCL). En effet, nous observons une diminution du DCSr dans les régions frontales ainsi qu'une augmentation de la perfusion au niveau de l'hippocampe et des gyri parahippocampiques chez les deux groupes de patients avec un TCSPi.

Dans la section qui suit, nos résultats seront d'abord exposés en lien avec les études en TEM et en TEP dans les synucléinopathies. Ensuite, nous discuterons des différents marqueurs biologiques des synucléinopathies observés dans le TCSPi, incluant les anomalies de l'activité cérébrale rapportées en neuroimagerie fonctionnelle ainsi que du fonctionnement cognitif, et du lien avec le risque de conversion vers une MND. Ceci nous conduira à questionner l'existence de la forme idiopathique de TCSP et nous tenterons de démontrer que le TCSP serait davantage un prodrome d'une synucléinopathie. Enfin, pour clore la discussion, nous exposerons les limites au plan méthodologique de nos deux études et finalement, des directions pour les études futures seront proposées.

4.1. Études en TEM et en TEP dans les synucléinopathies

Nos résultats en TEM dans le TCSPi sont concordants avec les résultats des études effectuées avec différentes techniques de mesure de l'activité cérébrale chez d'autres cohortes de patients avec un TCSPi. En effet, des études en TEM et en TEP ont démontré une baisse de l'activité

corticale dans les régions antérieures du cerveau, notamment au niveau des lobes frontaux (Fujishiro et al., 2010; Mazza et al., 2006;) et du cortex cingulaire antérieur (Caselli et al., 2006) chez des patients avec un TCSPi. Une diminution de l'activité corticale dans les régions postérieures a également été mise en évidence chez ces patients au niveau des régions pariéto-temporales (Caselli et al., 2006; Mazza et al., 2006), pariéto-occipitales (Hanyu et al., 2011) et occipitales (Fujishiro et al., 2010). Différentes études ayant mesuré l'activité électrique corticale d'éveil au repos à l'aide de l'EEG quantifiée, chez des patients avec un TCSPi, ont également observé un ralentissement dans les régions frontales et temporo-occipitales (Fantini et al., 2003; Massicotte-Marquez et al., 2007; Iranzo, Isetta & Molinuevo, 2010a). À notre connaissance, une seule étude en TEM dans le TCSPi a mis en évidence une augmentation du DSCr de repos au niveau du pont, du putamen bilatéral et de l'hippocampe droit similaire à celle que nous avons observée (Mazza et al., 2006). Par ailleurs, des études en IRM de diffusion [« DTI »] ont observé des anomalies de la matière blanche au niveau du pont et des noyaux gris centraux dans le TCSPi (Scherfler et al., 2010; Unger et al., 2010;). De plus, une augmentation de la densité de la matière grise dans les hippocampes bilatéraux a été détectée à l'aide de l'IRM morphométrique [« VBM »] chez des patients avec un TCSPi (Scherfler et al., 2010). Dans l'ensemble, les résultats de nos études en TEM ainsi que ceux des autres études en neuroimagerie ou en EEG dans le TCSPi montrent des anomalies cérébrales qui sont similaires à celles rapportées dans la MP et la DCL.

En effet, une étude en TEM ayant utilisé une méthodologie très similaire à la nôtre, avec le radio-traceur ECD, a comparé le DSCr des patients avec une MP sans démence à celui de sujets témoins. Ils ont montré dans la MP une baisse du DSCr dans les régions frontales et

pariétales ainsi qu'une augmentation du DSCr au niveau du putamen bilatéral et des hippocampes (Imon et al. 1999). Une autre étude en TEM, avec le radio-traceur HMPAO, a mis en évidence une baisse de la perfusion dans les régions frontales, pariétales et pariéto-occipitales ainsi qu'une hausse de la perfusion dans les régions sous-corticales du cerveau, soit au niveau du pont, du striatum et du thalamus (Hsu et al., 2007).

Des études en TEP ont exécuté des analyses de covariances spatiales multivariées du métabolisme cérébral qui a permis de mettre en évidence un profil d'activation cérébral dans la MP sans démence connu sous le nom de « Parkinson disease-related pattern » (PDRP) (Eidelberg et al., 1994; Ma et al., 2007; Moeller & Eidelberg, 1997). Ce profil se caractérise par une diminution de l'activité cérébrale au niveau des régions du cortex moteur frontal ainsi que des régions pariétales postérieures. On y observe également une augmentation du métabolisme dans les régions sous corticales au niveau du cervelet, du pont, du putamen bilatéral et du thalamus. Une augmentation du métabolisme dans le gyrus paracentral, tel qu'observé chez nos patients avec un TCSPi et un TCL, a également été mise en évidence (Ma et al., 2007; voir figure 1). Dans l'ensemble, le « PDRP » est très similaire au profil d'activation que nous retrouvons en TEM avec des analyses univariées de l'activité cérébrale chez les patients avec un TCSPi. Par ailleurs, il serait très intéressant d'investiguer les patients avec un TCSPi avec la méthode d'analyse de covariance spatiale multivariée afin de vérifier si ces patients correspondent au profil « PDRP » démontré dans la MP.

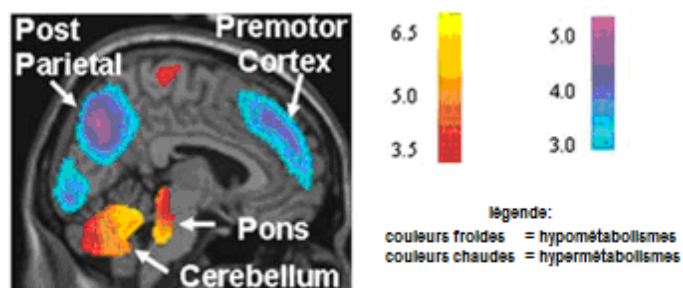


Figure 1. Profil d'activation cérébrale dans la MP sans démence (« PDRP »)

[Adaptée de Ma et al., 2007]

Plusieurs études en TEM et en TEP ont observé une baisse de l'activité corticale dans les régions frontales et pariétales dans la MP sans démence (Firbank et al., 2003; Hsu et al., 2007; Imon et al. 1999; Kasama et al., 2005, Osaki et al., 2005; Teune et al., 2010). Toutefois, les résultats des études sont souvent divergents. En effet, certaines études plus anciennes n'observent pas de différence de l'activité cérébrale de repos entre les patients avec une MP sans démence et les sujets contrôles (Sawada et al., 1992; Spampinato et al., 1991), alors que d'autres études observent une baisse d'activation au niveau des régions frontales seulement (Antonini, De Notaris, Benti, De Gaspari & Pezzoli, 2001) ou encore des régions pariétales seulement (Hu et al., 2000). Par ailleurs, il existe une grande hétérogénéité dans le profil clinique des patients avec la MP en regard de l'âge d'apparition de la maladie, de la durée de la maladie, de la sévérité et de la nature des symptômes moteurs. Cette hétérogénéité dans le profil clinique de la MP pourrait expliquer le manque de constance dans les résultats des études en TEM et en TEP. Un autre facteur pouvant expliquer la divergence des résultats est la présence ou non de troubles cognitifs dans la MP, pouvant aller jusqu'à la démence chez certains patients.

Chez des patients avec une MP et un TCL, les études en TEM et en TEP sont moins nombreuses, mais apparaissent plus concordantes. Une diminution de l'activité cérébrale dans les régions corticales postérieures (pariéto-temporo-occipitales) a été observée chez ces patients lorsque comparé aux patients avec une MP sans TCL et aux sujets témoins (Nobili et al., 2009; Hosokai et al., 2009, Huang et al., 2008; Wallin et al., 2007). À notre connaissance, une seule de ces études a mesuré l'augmentation de l'activité cérébrale chez les patients avec une MP et un TCL (Huang et al., 2008). Les résultats de celle-ci n'ont pas montré de différence au plan des hyperactivations entre les patients avec une MP avec et sans TCL. Ainsi, les deux groupes de patients avec et sans TCL ont montré une hausse du métabolisme cérébral au niveau du tronc et du cervelet (Huang et al., 2008). Ceci suggère que les hypermétabolismes cérébraux ne seraient pas en lien avec le déclin cognitif des patients, mais pourraient être reliés à la MP ou encore à la présence d'un TCSP concomitant, qui n'a pas été investigué chez ces patients.

Par ailleurs, les résultats d'une autre étude en TEP chez des patients avec une MP avec et sans TCL ont montré des hypoactivations très similaires aux nôtres (Hosokai et al., 2009). En effet, les deux groupes de patients avec une MP (avec et sans TCL) présentent des hypométabolismes dans les régions frontales comparativement aux sujets témoins comme l'indiquent nos résultats chez nos deux groupes de patients avec un TCSPi (avec et sans TCL). De plus, les résultats de cette étude montrent des hypométabolismes dans les régions corticales postérieures au niveau des gyri temporo-pariétaux spécifiques aux patients avec une MP et un TCL. Ce profil d'hypométabolisme chez des patients avec une MP qui ont un TCL est

similaire à celui que nous avons observé chez des patients avec un TCSPi qui ont également un TCL. Dans l'ensemble, ce profil d'hypoactivité des régions corticales postérieures est très semblable à ce qui est observé dans les études en TEM et en TEP dans la MP avec démence et la DCL.

En effet, dans la MP avec démence ainsi que dans la DCL, une diminution du DSCr et/ou du métabolisme cérébral dans les aires corticales postérieures au niveau des régions pariétales et temporo-occipitales est rapportée par plusieurs études (Colloby et al., 2002; Firbank et al., 2003; Kasama et al., 2005; Minoshima et al., 2001; Mito et al., 2005; Sawada et al., 1992; Teune et al., 2010). La baisse de l'activité cérébrale de repos dans le cortex occipital est plus souvent mise en évidence dans la DCL (Albin et al., 1996; Colloby et al., 2002; Lobotesis et al., 2001; Minoshima et al., 2001; Teune et al., 2010), même si parfois elle peut être visible dans la MP avec démence (Vander Borgh et al., 1997). Cette baisse de l'activité des régions occipitales est utile au diagnostic différentiel avec d'autres types de démence dont la MA et la démence fronto-temporale dans lesquels on ne retrouve généralement pas ce type d'anomalies (Colloby et al., 2002; Lobotesis et al., 2001). Les perturbations de l'activité du cortex occipital dans la DCL pourraient être reliées aux hallucinations visuelles qui font souvent partie du tableau clinique de la maladie (McKeith et al., 2004).

Par ailleurs, dans la DCL, une augmentation du DSCr en TEM au niveau du putamen bilatéral a déjà été démontrée (Firbank, Burn, McKeith & O'Brien, 2005). Les résultats de notre étude montrent bien que seuls les patients avec un TCSPi et un TCL présentent une telle augmentation de la perfusion cérébrale au niveau du putamen bilatéral. Ainsi, les résultats de

notre étude montrent que les patients avec un TCSPi et un TCL présentent des anomalies de la perfusion cérébrale similaires à celles retrouvées dans la DCL. La présence de ces anomalies dans le TCSPi avec un TCL pourraient être associée à des mécanismes neuropathologiques en lien avec une DCL.

Nos résultats montrent également une augmentation du DSCr dans les régions des hippocampes bilatéraux chez les patients avec un TCSPi. Cette hausse de l'activité des hippocampes a déjà été démontrée dans la MP (Imon et al., 1999). À notre connaissance, aucune étude n'a encore mis en évidence de hausse de l'activité des hippocampes en TEM ou en TEP dans la DCL. Toutefois, d'autres études ont montré que l'augmentation de l'activité des hippocampes précédait de quelques années la survenue d'une MA chez des patients avec un TCL (O'Brien et al., 2010; Putcha et al., 2011). Dans une récente étude, effectuée dans notre laboratoire, il a été montré que seuls les patients avec un TCSPi ayant évolué vers une synucléinopathie (MP, MP avec démence et/ou DCL confondus) présentaient une hyperperfusion des hippocampes bilatéraux au temps de base comparativement aux patients demeurés stables et aux sujets du groupe témoin (Dang-Vu et al., 2012). De plus, les résultats de cette étude révèlent des corrélations significatives entre la hausse du DSCr des hippocampes et des anomalies de la motricité ainsi que de la discrimination des couleurs chez les patients avec un TCSPi. Ces résultats suggèrent que la hausse du DSCr des hippocampes que nous observons dans le TCSPi, avec et sans TCL, pourrait être à l'origine de modifications neuropathologiques en lien avec un processus neurodégénératif. Ainsi, la présence de ses anomalies au niveau de l'hippocampe pourrait suggérer que les patients avec un TCSPi, avec ou sans TCL, pourraient évoluer vers une synucléinopathie. Ces anomalies ne

nous permettent pas à ce stade-ci de distinguer quel phénotype des synucléinopathies ils seraient susceptibles de développer.

4.2. Marqueurs des synucléinopathies dans le TCSPi et risque de conversion

4.2.1. Anomalies autonomiques et sensori-motrices dans le TCSPi et risque de conversion

Plusieurs études ont mis en évidence la présence de différents marqueurs biologiques des synucléinopathies dans le TCSPi (pour un résumé, voir Postuma et al., 2012a). Entre autres, des anomalies du système nerveux autonome, de la motricité ainsi que de l'olfaction et de la discrimination des couleurs ont été rapportées dans le TCSPi (Postuma et al., 2006; 2009b). Bien que des symptômes de dysfonction autonome, similaires à ceux observés dans la MP (Chaudhuri, 2001), aient été démontrés dans le TCSPi (Postuma et al., 2006; 2009b), la présence de telles perturbations ne semble pas permettre de prédire une évolution vers une synucléinopathie (Postuma, Gagnon, Montplaisir, 2012b, sous presse). Par ailleurs, une étude récente a montré que des anomalies de la motricité pouvaient être détectées jusqu'à cinq ans précédant un diagnostic de MP ou de DCL chez des patients avec un TCSPi (Postuma, Lang, Gagnon, Pelletier & Montplaisir, 2012c). De plus, les altérations de l'olfaction et de la discrimination des couleurs dans le TCSPi sont également de bons prédicteurs de la conversion vers une synucléinopathie (Postuma, Gagnon, Vendette, Desjardins & Montplaisir, 2011).

En effet, notre équipe a montré que le risque de développer une synucléinopathie chez les patients avec un TCSPi est de 65% chez ceux qui présentent des atteintes de l'olfaction et de

74% lorsque des anomalies de la détection des couleurs sont présentes (Postuma et al., 2011). Les troubles de l'olfaction et de la discrimination des couleurs sont fréquents dans la MP et la DCL (McShane et al., 2001; Ponsen et al., 2004; Price et al., 1992). La perte de l'olfaction est un marqueur biologique préclinique de la MP qui peut généralement être détectée jusqu'à quatre ans avant le diagnostic clinique (Ross et al., 2008). Nos résultats en TEM dans le TCSPi ont montré une corrélation positive significative entre la performance à une épreuve d'identification olfactive (UPSIT-12) et l'activité cérébrale dans le cortex enthorinal, plus précisément le uncus, qui fait partie du cortex olfactif impliqué dans l'identification olfactive (Cerf-Ducastel & Murphy, 2006). Ceci suggère que les troubles de la détection olfactive dans le TCSPi seraient liés à des atteintes neuronales du cortex olfactif. Les troubles de l'olfaction dans le TCSPi s'avèrent donc un très bon prédicteur d'une détérioration neuronale possiblement en lien avec une synucléinopathie. Par ailleurs, nos résultats montrent également une corrélation positive significative entre la performance à l'épreuve olfactive UPSIT-12 et la perfusion cérébrale dans le cortex occipital bilatéral ainsi que dans le cervelet. Ainsi, la baisse de la performance à une épreuve olfactive dans le TCSPi pourrait être en lien avec la baisse de l'activité corticale des régions postérieures en occipital. Ceci pourrait suggérer un lien avec les synucléinopathies dans lesquelles une perte olfactive ainsi que des perturbations de l'activité corticale postérieure sont observées.

Nos résultats montrent également une corrélation positive entre le nombre d'erreurs commis à une épreuve de discrimination des couleurs (FM-100) et la perfusion cérébrale dans le cortex occipital bilatéral ainsi que le cervelet. Ce qui signifie que la baisse de la performance à une épreuve de discrimination de couleurs dans le TCSPi serait associée à une augmentation de la

perfusion cérébrale dans les régions occipitales. Ceci pourrait témoigner de la présence d'un mécanisme de compensation neuronale en lien avec les altérations cérébrales, observées notamment au niveau des régions postérieures du cerveau chez les patients avec un TCSPi. Par ailleurs, nos résultats montrent que la baisse de la performance à la tâche FM-100 est associée à une diminution du débit sanguin cérébral dans les régions frontales et temporo-occipitales. Ceci suggère que les altérations de la discrimination des couleurs dans le TCSPi pourraient être en lien avec une altération de l'activité corticale des régions frontales et temporo-occipital. Ainsi les altérations de la discrimination des couleurs dans le TCSPi pourraient être liées à la présence de troubles des fonctions exécutives et/ou des fonctions visuo-perceptuelles chez ces patients. Les difficultés au plan de la discrimination des couleurs à une épreuve de FM-100 pourraient permettre de détecter les patients avec un TCSPi susceptibles de présenter des difficultés cognitives en lien avec un TCL. D'ailleurs, les troubles de la discrimination des couleurs ont été démontrés comme étant associés à la présence de troubles cognitifs dans la MP (Bertrand et al., 2012). En effet, seuls les patients avec une MP et un TCL présentaient une altération de la discrimination des couleurs à l'épreuve FM-100 (Bertrand et al., 2012). De plus, les résultats de cette étude ont montré des corrélations significatives entre la performance des patients avec une MP au FM-100 et le rendement aux épreuves mesurant les fonctions exécutives et visuo-spatiales. Une corrélation a également été observée entre le rendement des patients avec une MP au FM-100 et des anomalies de la matière blanche dans les régions postérieures du cerveau.

D'autres marqueurs des synucléinopathies dans le TCSPi, notamment au plan des anomalies de l'activité cérébrale et du fonctionnement cognitif, peuvent également prédire le risque de

conversion de ces patients vers une MND. Toutefois, très peu d'études actuellement se sont intéressées à de tels marqueurs.

4.2.2. Anomalies de l'activité cérébrale dans le TCSPi et risque de conversion

Nous avons vu que la hausse du DSCr de repos des hippocampes en TEM était un bon prédicteur d'une synucléinopathie dans le TCSPi, puisque tous les patients qui présentaient une telle anomalie du DSCr ont évolué vers une MP ou une DCL (Dang-Vu et al., 2012). À notre connaissance, une seule autre étude a investigué le risque de conversion vers une synucléinopathie en lien avec des anomalies de l'activité cérébrale dans le TCSPi (Iranzo et al., 2010b). Cette étude a montré que des perturbations des noyaux gris centraux (striatum et substance noire) pouvaient précéder l'apparition d'une synucléinopathie chez des patients avec un TCSPi. En effet, les résultats ont montré que plus de la moitié des patients avec un TCSPi présentaient de telles anomalies et que parmi ceux-ci, environ le tiers ont évolué vers une synucléinopathie après un suivi de 2,5 ans. Dans cette étude, les anomalies du striatum ont été mises en évidence par une perte des transporteurs dopaminergiques en TEM chez les patients avec un TCSPi. Une telle diminution des transporteurs dopaminergiques présynaptiques du striatum a déjà été mise en évidence dans la MP (Booji et al., 1997) et dans la DCL (McKeith et al., 2007). D'autres études, chez des patients avec un TCSPi, avaient également déjà observé une telle baisse des transporteurs dopaminergiques du striatum en TEM (Eisensehr et al., 2000) ainsi qu'une diminution de la densité des récepteurs dopaminergiques en TEP (Albin et al., 2000). Toutefois, l'étude d'Iranzo et ses collaborateurs (2010b) est la première à montrer que des anomalies des transporteurs dopaminergiques du striatum dans le TCSPi peuvent se

manifester quelques années avant l'apparition des symptômes cliniques d'une synucléinopathie et ainsi permettre de détecter les patients à haut risque de conversion.

4.2.3. TCL dans le TCSPi et risque de conversion

La proportion de patients avec un TCSPi qui présentent un TCL concomitant est évaluée à 50% (Gagnon et al., 2009), ce qui est significativement plus élevé que la proportion estimée dans la population générale qui se situe autour de 3 à 19% (Gauthier et al., 2006). Il a aussi été rapporté que les personnes avec un TCSPi ont deux fois plus de risque d'évoluer vers un TCL sur une période de quatre ans (Boot et al., 2012). La présence d'un TCL est également considérée comme un facteur de risque des démences (Bowen et al., 1997; Gauthier et al., 2006). Par contre, aucune étude jusqu'à ce jour n'a effectué le suivi longitudinal de patients ayant un TCSPi avec et sans TCL afin de documenter si les patients avec un TCSPi et un TCL présentent un risque plus élevé de convertir vers une MND, principalement une DCL.

Toutefois, une étude réalisée chez un groupe restreint de patients avec un TCSPi a montré que ceux qui ont développé une DCL confirmé par l'examen neuropathologique avaient d'abord présenté une phase préclinique de TCL (Molano et al., 2010). Les résultats montrent que les symptômes du TCSPi ont précédé ceux du TCL de dix ans en moyenne, à l'exception d'un seul patient pour qui le TCSPi et le TCL seraient survenus au même moment. Un décours temporel d'environ 12 ans a été estimé entre l'apparition du TCSPi et l'évolution des patients vers une DCL. Par contre, il faut demeurer prudent quant à l'interprétation de ces résultats puisqu'ils ont été recueillis sur seulement sept patients avec un TCSPi et un TCL. Ces résultats suggèrent que la présence d'un TCSPi associé à un TCL pourrait représenter un facteur de

risque d'une DCL. Par contre, cela ne signifie pas que tous les patients avec un TCSPi et un TCL évolueront nécessairement vers une DCL. En effet, il a été démontré dans la population générale qu'une certaine proportion de patients avec un TCL retourne à un niveau de fonctionnement cognitif normal (Gauthier et al., 2006). D'autres individus avec un TCL peuvent également demeurer stables sans évoluer vers une démence (Gauthier et al., 2006). Par ailleurs, nos résultats en TEM montrent que les patients avec un TCSPi et un TCL présentent des marqueurs neuroanatomiques très similaires à ceux retrouvés dans la DCL (i.e. hypoactivations occipitales et temporo-occipitales ainsi que des hyperactivations des putamens bilatéraux). La présence de tels marqueurs neuroanatomiques dans le TCSPi avec TCL pourrait être en lien avec l'émergence d'une DCL et ainsi pourrait suggérer que ces patients sont à risque d'évoluer vers cette pathologie tel que proposé par l'équipe de Molano (2010). De plus, les sous-types de TCL retrouvés chez nos patients avec un TCSPi sont très semblables à ceux de l'étude de Molano et ses collaborateurs (2010). En effet, notre échantillon comportait cinq patients avec un sous-type de TCL amnestique à domaine multiple liés à des perturbations des fonctions attentionnelles et exécutives et/ou visuo-spatiales. Les cinq autres patients de notre étude présentaient un sous-type de TCL non-amnestique à domaine unique, dont trois avec des altérations des fonctions attentionnelles et exécutives et deux avec des perturbations visuo-spatiales. Par ailleurs, aucun sous-type de TCL amnestique à domaine unique n'a été décelé chez nos patients.

L'étude de Molano et ses collaborateurs (2010), montre que tous les sous-types de TCL sont susceptibles de précéder une DCL, à l'exception du sous-type amnestique à domaine unique. Les domaines de la cognition les plus fréquemment perturbés chez les patients avec un TCSPi

et un TCL qui ont évolué vers une DCL concernaient les fonctions attentionnelles et exécutives ainsi que les fonctions visuo-spatiales. Toutefois, lorsque nous regardons attentivement les profils cognitifs des patients de cette étude, la majorité d'entre eux présentaient des perturbations des fonctions visuo-spatiales. Par ailleurs, nos résultats ne montrent pas de différence significative de la performance moyenne aux épreuves mesurant les fonctions visuo-spatiales entre les patients qui ont un TCSPi avec et sans TCL et les sujets du groupe témoins. Ceci pourrait être expliqué, entre autres, par un manque de puissance et l'hétérogénéité des profils cognitifs des sujets. Toutefois, deux de nos patients avec un TCSPi et un TCL présentaient des perturbations liées uniquement au domaine des fonctions visuo-spatiales. Les atteintes des fonctions visuo-spatiales sont bien documentées dans la DCL (Collerton et al., 2003; McKeith et al., 2004; Mori et al. 2000; Mosimann et al., 2004). Ceci pourrait suggérer que les patients avec un TCSPi qui présentent des perturbations des fonctions visuo-spatiales seraient ainsi plus à risque d'évoluer vers une DCL. Par ailleurs, il s'agit du domaine de la cognition dont les perturbations sont le plus controversées dans le TCSPi. Il a été proposé que ce type d'atteinte pouvait se manifester seulement au cours de l'évolution de ce désordre comme c'est le cas dans certaines maladies neurodégénératives comme dans la MP (Gagnon et al., 2012). Toutefois, nos résultats en TEM montrent que les patients avec un TCSPi et un TCL présentent des perturbations du DSCr dans les régions corticales postérieures (occipitales et temporo-occipitale), qui sont notamment des régions impliquées dans les processus visuo-spatiaux (Levine, Warach & Farah, 1985). Ainsi, même si nos résultats ne montrent pas d'altération significative des fonctions visuo-spatiales chez nos patients avec un TCSPi et un TCL, nos résultats témoignent néanmoins que ces patients présentent des perturbations de l'activité corticale des régions postérieures impliquées dans les

processus visuo-spatiaux. Les patients avec un TCSPi et un TCL pourraient ainsi être plus susceptibles éventuellement de présenter des altérations des processus visuo-spatiaux touchant notamment les fonctions visuo-perceptuelles, telles que documentées dans la DCL (Collerton et al., 2003; McKeith et al., 2004; Mori et al. 2000; Mosimann et al., 2004).

Par ailleurs, nous pouvons nous questionner sur ce qu'il advient des patients avec un TCSPi qui ne présentent pas de TCL. Une étude très récente a montré que les patients avec un TCSPi présentaient un risque deux fois plus élevé d'évoluer vers un TCL que les personnes du même âge (Boot et al., 2012). Les résultats de l'étude de Molano et ses collaborateurs (2010) ont montré que le TCSPi précédait d'environ dix ans la survenue d'un TCL, qui précédait d'environ deux ans le diagnostic de DCL. Ceci suggère que les patients avec un TCSPi sans TCL pourraient ainsi évoluer vers un TCL et vers une DCL par la suite. Seul le suivi longitudinal des patients ayant un TCSPi avec et sans TCL permettrait de confirmer cette hypothèse. Par ailleurs, le profil des perturbations du DSCr que nous observons chez les patients avec un TCSP sans TCL est compatible avec celui observé dans la MP sans TCL (Hosokai et al., 2009), ce qui suggère que les patients avec un TCSPi sans TCL pourraient ainsi progresser vers ce phénotype des synucléinopathies. Comme environ 50% des patients avec un TCSPi présentent un TCL (Gagnon et al., 2009), ceci est concordant avec les résultats des études longitudinales qui montrent que parmi les patients avec un TCSPi qui évoluent vers une synucléinopathie, environ la moitié des patients progresseraient vers une DCL et l'autre moitié vers une MP (Iranzo et al., 2006 ; Postuma et al., 2009a). De plus, une récente étude en TEP a démontré la présence de deux profils distincts de modifications du métabolisme cérébral de repos chez une cohorte de patients avec un TCSPi (Fujishiro et al., 2010). Ainsi, la

moitié des patients investigués présentaient des hypométabolismes des régions occipitales, possiblement en lien avec une DCL, alors que l'autre moitié avaient des hypométabolismes des régions frontales et temporales (sans perturbation occipitale), telles qu'observés dans la MP sans démence et sans TCL. Ces résultats expliquent en partie l'hétérogénéité qui caractérise les patients avec un TCSPi. Ainsi, le TCSPi pourrait évoluer vers différents phénotypes des synucléinopathies (i.e. MP, MP avec démence et DCL).

4.3. Le TCSP comme prodrome d'une synucléinopathie?

La forme idiopathique de TCSP est de plus en plus remise en question. Ceci s'explique par le fait qu'une grande proportion (40 à 65%) des patients avec un TCSPi progressent vers une synucléinopathie sur une période d'environ 10-15 ans (Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2009a; Schenck et al., 2003). Cette proportion pourrait être encore plus importante sur des périodes de suivie plus longues. En effet, une étude récente a montré le cas d'un patient avec un TCSPi qui avait évolué vers une synucléinopathie 50 ans après le diagnostic de TCSPi (Claassen et al. 2012). Par ailleurs, il est possible que la proportion de patients avec un TCSPi qui évoluent vers une synucléinopathie ait été surestimée à cause des populations cliniques étudiées. En effet, la majorité de ces études sont effectuées auprès de patients qui ont été recrutés après avoir consulté un médecin en clinique pour un trouble du sommeil. Par conséquent, ces patients peuvent présenter une forme plus sévère de ce désordre du sommeil qui pourrait être en lien avec l'émergence d'une synucléinopathie. D'ailleurs, une étude récente a montré que la sévérité de la perte de l'atonie musculaire en SP dans le TCSPi était associée à un risque plus élevé de conversion vers une MND (Postuma, Gagnon, Rompré & Montplaisir, 2010a). Toutefois, même dans la population générale, plus du tiers des personnes

aux prises avec un TCSPi apparaissent évoluer vers une MND et/ou un TCL (Boot et al., 2012).

De nombreux marqueurs biologiques des synucléinopathies sont observés chez les patients avec un TCSPi (i.e. ralentissement de l'EEG, perte de la détection des odeurs et de la discrimination des couleurs, signes moteurs extrapyramidaux, etc.) (Postuma et al., 2012a). De plus, les patients avec un TCSPi présentent souvent de subtiles atteintes cognitives typiquement observées dans les synucléinopathies ainsi que des anomalies de l'activité cérébrale. Nos résultats en TEM montrent que le TCSPi, avec et sans TCL, est associé à des modifications du DSCr souvent rapportées dans les synucléinopathies. Dans l'ensemble, ceci suggère fortement que le TCSPi est plus qu'un facteur de risque des synucléinopathies. Ainsi, il serait peut-être plus approprié de considérer le TCSP comme une phase prodromique des synucléinopathies. Toutefois, il demeure difficile de le démontrer empiriquement, car ces anomalies ne semblent pas présenter chez tous les patients au moment où ils sont étudiés. Ainsi, il semble y avoir une certaine proportion de patients qui ne présentent pas ou peu de marqueurs des synucléinopathies et qui ne semblent pas évoluer vers une MND. Du moins, qui n'ont pas évolué dans les délais établis par les études actuelles.

Par ailleurs, Braak et ses collaborateurs (2003; 2004) ont proposé un modèle de l'évolution de la neurodégénération associé à la MP qui montre que le TCSP pourrait survenir en phase prodromique de la maladie. En effet, le modèle propose que la neurodégénération suivrait un décours temporel qui débiterait au niveau des structures à la base du tronc cérébral et qui progresserait rostralement vers le cortex. Ainsi, les intrusions de corps de Lewy envahiraient

d'abord les noyaux de la protubérance, dont le noyau souslatérodorsal, responsable des perturbations du sommeil paradoxal et de la présence du TCSP. Ce n'est qu'au cours de la progression de la maladie que les corps de Lewy atteindraient le mésencéphale, dont la substance noire, et qu'apparaîtraient les symptômes moteurs extrapyramidaux. Selon ce modèle, le TCSP serait présent chez tous les patients avec une MP, ce qui n'est toutefois pas le cas. En effet, entre 33 et 46% de ces patients présentent un TCSP concomitant (Gagnon et al., 2002; Sixel-Doring et al., 2011). Par ailleurs, les patients avec une MP et un TCSP présentent des caractéristiques bien distinctives des patients avec une MP sans TCSP.

En effet, les patients avec une MP et un TCSP présentent une symptomatologie motrice akinéto-rigide, montrent une plus grande instabilité posturale, ont plus de dysfonctions autonomiques et répondent généralement moins bien à la médication dopaminergique que les patients sans TCSP (Postuma, Gagnon, Vendette, Charland & Montplaisir, 2008a; 2008b). De plus, il a été montré que seuls les patients avec une MP et un TCSP présentaient un ralentissement de l'activité EEG à l'éveil (Gagnon et al., 2004). Des perturbations des potentiels évoqués cérébraux ont également été mises en évidence dans les régions occipitales chez les patients avec une MP avec un TCSP comparativement à des patients avec une MP sans TCSP (Gaudreault et al., 2012). Finalement, les patients avec une MP et un TCSP présentent un profil défavorable sur le plan cognitif (Vendette et al., 2007) et ont significativement plus de risque d'évoluer vers une démence comparativement aux patients avec une MP sans TCSP (Postuma et al., 2012d). Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la MP avec TCSP représente un phénotype particulier de MP. D'ailleurs, trois phénotypes des

synucléinopathies ont été décrits au plan neuropathologique, soit un phénotype de MP idiopathique, un de MP avec démence et un de DCL (Halliday & McCann, 2010).

En effet, Halliday & McCann (2010) ont proposé un modèle complémentaire au modèle de Braak et ses collaborateurs (2003; 2004) pour décrire la progression au plan neuropathologique dans les synucléinopathies. Le modèle propose que la neurodégénération s'effectue d'abord à la base du tronc cérébral, comme le modèle de Braak, mais il rend compte que d'autres structures du cerveau, plus vulnérables, peuvent également être atteintes selon le phénotype clinique. Ainsi, les premiers stades des phénotypes de MP avec démence et de DCL se caractériseraient par des intrusions de corps de Lewy au niveau des structures du tronc cérébral et du néocortex simultanément. Ces phénotypes se présenteraient donc par une phase prodromique de TCSP avec un TCL. Le phénotype de MP idiopathique débiterait à la base du tronc principalement. Ce phénotype pourrait se présenter initialement par une phase de TCSP sans TCL associé.

D'autres auteurs ont proposé que la manifestation des symptômes cliniques dépendait d'un certain seuil de détérioration neuronale et de la vulnérabilité des structures (Boeve et al., 2007a; Molano et al., 2010). Ainsi, les symptômes cliniques du TCSP surviendraient seulement lorsque la déplétion des cellules du noyau souslatérodorsal du pont atteindrait un seuil critique. Ceci expliquerait les cas où le TCSP apparaît en même temps ou après le diagnostic clinique de synucléinopathie. De plus, certaines structures cérébrales, dont le noyau souslatérodorsal, pourraient être plus ou moins vulnérables selon les phénotypes des

synucléinopathies. Ceci expliquerait pourquoi ce ne sont pas tous les patients avec une MP qui présentent un TCSP concomitant.

Somme toute, ces modèles de la progression de la neuropathologie associées aux synucléinopathies démontrent bien comment le TCSPi peut survenir avant l'apparition des symptômes cliniques, soit lors de la phase prodromique dans ces maladies. De plus, les études longitudinales montrent qu'une grande proportion de patients avec un TCSPi évoluent vers une synucléinopathie (Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2009a; Schenck et al., 2003). De nombreux marqueurs des synucléinopathies sont également observés chez les patients avec un TCSPi (Postuma et al., 2012a). L'ensemble de ces études montre que le TCSP ne surviendrait pas de façon idiopathique, mais serait en réalité une phase prodromique d'une MND. Nos résultats vont dans le même sens et montrent que les patients avec un TCSPi, avec et sans TCL, présentent des anomalies du DSCr de l'hippocampe similaires à celles observées dans des stades précliniques de MND (O'Brien et al., 2010; Putcha et al., 2011). Nos résultats vont même plus loin en montrant que les patients avec un TCSPi sans TCSP présentent des anomalies du DSCr en TEM qui sont similaires à celles observées dans une MP sans démence alors que les patients avec un TCSPi et un TCL présentent des perturbations de la perfusion cérébrale compatibles avec une MP avec démence et/ou d'une DCL. Toutefois, seul le suivi longitudinal des patients avec un TCSPi avec et sans TCL pourra démontrer si les patients TCSPi avec un TCL sont plus à risque d'évoluer vers une DCL et que les patients avec un TCSPi sans TCL pourraient évoluer vers une MP sans démence.

4.4. Limites méthodologiques de nos études

Quelques limites au plan méthodologique peuvent être soulignées. D'abord, l'appareil en TEM qui a été utilisé pour l'acquisition de nos données est un appareil d'ancienne génération avec une résolution spatiale relativement faible en comparaison des appareils de TEM et de TEP de nouvelle génération. Par conséquent, il demeure difficile de déterminer avec précision les structures cérébrales atteintes. Particulièrement, pour la région de la protubérance où l'on retrouve différents petits noyaux cellulaires. Par ailleurs, il est également possible que certaines anomalies de l'activité cérébrale puissent ne pas avoir été détectées chez les patients avec un TCSP étudiés.

Ensuite, nos analyses statistiques ont été effectuées par des tests à groupes indépendants évaluant la différence du DSC voxel par voxel (« Voxel-based statistical analysis »). Ce type d'analyse est couramment utilisé en neuroimagerie, mais est susceptible de provoquer une multiplication du nombre de comparaisons statistiques étant donné le grand nombre de voxels nécessaire pour cartographier le cerveau. Par conséquent, cela peut augmenter le risque d'erreur statistique de type II. Une des grandes limites au plan méthodologique dans notre première étude est de ne pas avoir appliqué de méthode de correction pour les comparaisons multiples. Par ailleurs, nous avons pris des mesures pour limiter le nombre de comparaisons. En effet, un masque de matière grise a été appliqué et nos comparaisons ont été effectuées avec des regroupements de 50 voxels contigus. De plus, nous avons utilisé un seuil de signification plus sévère. Toutefois, pour notre seconde étude, en plus des mesures mentionnées précédemment, nous avons également appliqué des corrections sur petits volumes cérébraux (« small volume correction (SVC) »). Ce type de correction permet

d'effectuer des analyses statistiques sur des régions cérébrales prédéfinies et ainsi de limiter le nombre de comparaisons (Brett, Penny & Kiebel, 2004). Les régions cérébrales ont été prédéfinies à partir de coordonnées d'intérêts lesquelles ont été relevées de la littérature. Aucun masque définissant des régions d'intérêts n'a été utilisé.

Finalement, une des forces de notre étude est d'avoir contrôlé la présence de diverses variables confondantes. En effet, nous avons contrôlé le niveau d'éducation des participants, l'âge, le moment d'apparition du TCSP, la qualité du sommeil ainsi que la présence du syndrome d'apnées du sommeil. Aucune de ces variables n'a montré de différence significative entre les groupes. De plus, de nombreux critères d'exclusions ont été appliqués dont la présence de maladies métaboliques non contrôlées, d'antécédents de traumatisme crânien, d'épilepsie et/ou de troubles psychiatriques. Toutes ces variables peuvent avoir un impact sur le fonctionnement cognitif des participants. Par contre, nous remarquons que le niveau d'éducation des patients avec un TCSPi est légèrement inférieur aux sujets du groupe témoin. Même si cet écart n'est pas statistiquement significatif, il montre que le niveau d'études complété des patients avec un TCSPi est passablement inférieur à celui des sujets du groupe témoin. Ceci peut constituer un biais méthodologique dans nos résultats. En effet, le niveau d'éducation joue un rôle dans les modifications cognitives liées au vieillissement (Sattler, Toro, Schönknecht & Schröder, 2012). Ainsi, plus un individu est scolarisé, plus il a été stimulé cognitivement et plus son niveau de réserve cognitive sera élevé. Cela constitue un facteur de protection quant à l'émergence d'une MND ou d'un déclin cognitif. Il a d'ailleurs été démontré qu'un faible niveau d'éducation était associé à un risque plus élevé de développer un TCL et d'évoluer vers une MA (Sattler et al. 2012). Néanmoins, tous les patients de notre étude avaient

minimalement complété un niveau primaire de scolarité. De plus, l'analyse des performances sur le plan cognitif a été effectuée sur des scores pondérés en fonction de l'âge et du niveau d'éducation pour chacun des sujets, ce qui minimise l'impact du niveau d'études complété dans la comparaison intersujet. Enfin, aucune relation significative entre le niveau d'éducation des participants et le DSCr n'a été observée dans nos analyses.

4.5. Directions pour les études futures

Nos résultats montrent que le TCL dans le TCSPi est associé à des modifications particulières du DSCr en TEM, ce qui confirme l'importance de contrôler pour la présence du TCL dans le TCSPi pour les études futures. Par ailleurs, il faut s'assurer des critères à utiliser pour définir le TCL chez ces patients. Une étude récente propose des critères diagnostiques du TCL qui demeurent à valider (Albert et al., 2011). Par contre, ces critères s'appliquent principalement au TCL associé à la phase préclinique de la MA. Récemment, des critères spécifiques pour définir le TCL dans la MP ont été proposés par un consensus d'experts sur les désordres du mouvement (Litvan et al., 2012) (voir annexe 3 pour les critères diagnostiques du TCL dans la MP). Ainsi, il serait pertinent de valider ces critères du TCL dans le TCSPi et de déterminer leur sensibilité à prédire le développement d'une MP et/ou d'une DCL. De plus, les études futures devraient investiguer les modifications de l'activité cérébrale en fonction des différents sous-types de TCL dans le TCSPi. Ce que nous n'avons pas eu la chance de faire étant donné le très faible nombre de sujets de chaque sous-types de TCL.

Il serait également très pertinent d'investiguer les sous-types de TCL les plus à risque d'évoluer vers une MND dans le TCSPi. Les données de la littérature dans la population

générale démontrent que les sous-types TCL à domaine multiples sont plus à risque d'évoluer vers une démence (Nordlund et al., 2010). Par ailleurs, selon les données de Molano et ses collaborateurs (2010), tous les sous-types de TCL associés à un TCSPi sont susceptibles d'évoluer vers une DCL, mais que ce sont particulièrement les fonctions exécutives/attentionnelles et/ou les fonctions visuo-spatiales qui sont le plus souvent atteintes chez les patients avec un TCSP qui évoluent vers une DCL. Sur le plan clinique, ces données rendent compte de l'importance d'investiguer la présence de telles atteintes des fonctions cognitives chez les patients avec un TCSPi et d'assurer un suivi régulier avec les patients pour qui ces fonctions cognitives sont perturbées.

Par ailleurs, les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents à la présence du TCL dans le TCSP demeurent inconnus. Il serait donc pertinent de tenter de comprendre ces mécanismes qui pourraient d'ailleurs nous renseigner sur le phénotype de cette pathologie qui associe le TCSPi avec un TCL. Dans cette perspective, d'autres études en TEM, avec des appareils à haute résolution et avec de plus grandes cohortes de patients ayant un TCSPi avec et sans TCL, devraient être effectuées. Il serait également intéressant d'investiguer ces patients à l'aide d'autres techniques d'imagerie cérébrale telles que la TEP, l'IRM de diffusion [« DTI »], l'IRM morphométrique ainsi que l'IRM fonctionnelle.

Quelques études seulement ont investigué le lien entre la présence des marqueurs biologiques des synucléinopathies et le risque d'évoluer vers une telle pathologie dans le TCSPi. Nous avons vu notamment que l'augmentation du DSCr des hippocampes, la baisse des transporteurs dopaminergiques du striatum, la perte de l'olfaction ainsi que de la

discrimination des couleurs étaient tous des facteurs associés à un risque élevé de conversion vers une synucléinopathie dans le TCSPi. Par ailleurs, aucune étude n'a évalué le risque de conversion vers une MND en lien avec la présence d'un TCL dans le TCSPi. De plus, il serait pertinent d'étudier la combinaison des différents marqueurs biologiques des synucléinopathies. Cela pourrait permettre d'arriver à détecter précisément les patients à risque de convertir vers une synucléinopathie et vers quel phénotype clinique. C'est ce que proposent les résultats de la présente thèse. En effet, nos résultats suggèrent que la combinaison des marqueurs liés aux anomalies de l'activité cérébrale en TEM et aux perturbations du fonctionnement cognitif pourrait permettre de cibler les patients avec un TCSPi à risque d'évoluer vers une MP avec démence et/ou une DCL.

Éventuellement, cela ouvrira la voie aux études pharmacologiques afin de trouver des molécules qui pourront ralentir le processus neurodégénératif associé aux synucléinopathies. Ainsi, il faudrait arriver un jour à proposer un traitement préventif aux patients avec un TCSPi afin de ralentir la progression de ces patients vers une MND. Ceci est d'une grande importance au plan de l'éthique professionnel. En effet, à l'heure actuelle nous savons que ces patients sont à haut risque de développer une MND, mais nous n'avons aucun traitement à leur proposer.

5. Conclusion

Le TCSPi est bien reconnu comme un facteur de risque des MND de la catégorie des synucléinopathies, dont font partie la MP, la DCL et l'atrophie multisystémique (Gagnon et al., 2006). Entre 40 à 65% des patients avec un TCSPi évoluent vers une synucléinopathie sur une période d'environ 10 à 15 ans (Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2009a; Schenck et al., 2003). Il est possible de détecter différents marqueurs biologiques des synucléinopathies chez ces patients. La présence de certains de ces marqueurs dans le TCSPi est associée à un risque plus élevé d'évoluer vers une synucléinopathie. Toutefois, il demeure encore difficile de cibler précisément les patients qui vont développer une MND ni vers quel phénotype des synucléinopathies ils sont à risque d'évoluer.

Les études ayant effectué le suivi longitudinal des patients avec un TCSPi montrent que, parmi les patients qui évoluent vers une synucléinopathie, environ 50% reçoivent un diagnostic de MP et l'autre moitié un diagnostic de DCL (Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2009a). Ceci pourrait expliquer, en partie, l'hétérogénéité souvent observée chez les patients avec un TCSPi. En effet, il existe une grande variabilité quant à la présence des marqueurs biologiques des synucléinopathies, aux modifications de l'activité cérébrale en neuroimagerie fonctionnelle et aux perturbations du fonctionnement cognitif. Notamment, seulement la moitié des patients avec un TCSPi présentent un TCL concomitant (Gagnon et al., 2009). Très peu d'études sur le TCSPi ont porté attention à la présence du TCL chez ces patients. Ainsi, les patients ayant un TCSPi et un TCL pourraient présenter des caractéristiques particulières qui les distingueraient des patients avec un TCSPi sans TCL.

En effet, les résultats de nos analyses en TEM ont montré que, comparativement aux patients sans TCL, les patients avec un TCSPi et un TCL présentent des modifications du DSCr qui sont très similaires à celles rapportées dans la MP avec démence et/ou la DCL. Par ailleurs, les patients ayant un TCSPi sans TCL ont un profil de perfusion cérébrale similaire aux patients avec une MP sans démence. Les deux groupes de patients présentent toutefois une augmentation de l'activité des hippocampes et des régions parahippocampiques. De telles anomalies de l'activité hippocampique ont déjà été démontré comme étant associées à l'émergence d'une MND chez des patients au stade de TCL, avant qu'ils ne développent une MND (Putchá et al., 2012). Une étude récente, effectuée dans notre laboratoire, a montré que l'augmentation du DSCr dans les hippocampes était liée au développement ultérieur d'une synucléinopathie chez des patients ayant un TCSPi (avec et sans TCL) (Dang-Vu et al., 2012). Ainsi, une augmentation de l'activité des hippocampes chez les patients qui présentent un TCSPi (avec ou sans TCL) pourrait représenter un marqueur neuroanatomique lié à l'émergence d'une synucléinopathie. Ceci pourrait suggérer que les patients avec un TCSPi (avec et sans TCL) pourraient être susceptibles de développer une MND de la catégorie des synucléinopathies. Par ailleurs, nos résultats en TEM montrent que les patients avec un TCSPi et un TCL présentent des marqueurs neuroanatomiques d'une MP avec démence et/ou d'une DCL, alors que les patients avec un TCSPi sans TCL présentent plutôt des marqueurs neuroanatomiques en lien avec un MP sans démence. Ceci suggère que les patients avec un TCSPi et un TCL pourraient être un sous-groupe de patients potentiellement à risque d'évoluer vers une DCL, alors que les patients sans TCL pourraient évoluer vers une MP sans démence. Évidemment, ces hypothèses demeurent à être confirmées par le suivi longitudinal des patients avec un TCSPi avec et sans TCL.

Pour conclure, les résultats des études de recherche effectuées dans le cadre de cette thèse montrent la présence d'anomalies du DSCr de repos en TEM chez des patients avec un TCSPi. Les perturbations de l'activité cérébrale observées chez les patients avec un TCSPi sont très semblables à celles démontrées dans les synucléinopathies, ce qui supporte le lien entre le TCSPi et ce type de pathologie neurodégénérative.

6. Références

- Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C.,...Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. Alzheimers Dement, 7, 1–10.
- Antonini, A., De Notaris, R., Benti, R., De Gaspari, D. & Pezzoli, G. (2001). Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. Neurol Sci, 22, 45-46.
- Albin, R.L., Koeppe, R.A., Chervin, R.D., Consens, F.B., Wernette, K., Frey, K.A. & Aldrich, M.S. (2000). Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behaviour disorder. Neurology, 55, 1410–1412.
- Albin, R.L., Minoshima, S., D'Amato, C.J., Frey, K.A., Kuhl, D.A. & Sima, A.A. (1996). Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. Neurology, 47, 462-466.
- Archibald, N.K., Clarke, M.P., Mosimann, U.P. & Burn, D.J. (2009). The retina in Parkinson's disease. Brain, 132, 1128-1145.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Sciences, 118, 273-274.
- Barone, P. (2010). Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. Eur J Neurol, 17, 364-376.
- Bertrand, J.A., Bedetti, C., Postuma, R.B., Monchi, O., Génier, Marchand, D., Jubault, T. & Gagnon, J.F. (2012). Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. Mov Disord, sous presse. doi: 10.1002/mds.25272. [Epub ahead of print]

- Boeve, B.F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. Ann N Y Acad Sci, 1184, 15-54.
- Boeve, B.F. (2012). Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease. Parkinsonism Relat Disord, 18, 41-44.
- Boeve, B.F., Dickson, D.W., Olson, E.J., Shepard, J.W., Silber, M.H., Ferman, T.J.,... Benarroch EE. (2007b). Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. Sleep Med, 8, 60-64. [Epub 2006 Dec 6].
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., Lucas, J.A. & Parisi J.E. (2001). Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. Mov Disord, 16, 622-630.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Saper, C.B., Ferman, T.J., Dickson, D.W., Parisi, J.E... Braak H. (2007a). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain, 130, 2770-2788.
- Bohnen, N.I., Gedela, S., Herath, P., Constantine, G.M. & Moore, R.Y. (2008). Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity. Neurosci Lett, 447, 12-16.
- Booij, J., Andringa, G., Rijks, L.J., Vermeulen, R.J., De Bruin, K., Boer, G.J., Janssen, A.G. & Van Royen, E.A. (1997). [123I]FP-CIT binds to the dopamine transporter as assessed by biodistribution studies in rats and SPECT studies in MPTP-lesioned monkeys. Synapse, 27, 183-190.

- Boot, B.P., Boeve, B.F., Roberts, R.O., Ferman, T.J., Geda, Y.E., Pankratz, V.S.,... Petersen, R.C. (2012). Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol*, 71, 49-56. doi: 10.1002/ana.22655.
- Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S.M., Larson, E.B. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, 349, 763–765.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197–211.
- Braak, H., Ghebremedhin E., Rub U., Bratzke, H. & Del Tredici K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318, 121–134.
- Brett, M., Penny, W. & Kiebel, S.J. (2004). An introduction to random field theory. In Richard S.J. Frackowiak and John T. Ashburner and William D. Penny and Semir Zeki (Eds.) *Human Brain Function*, Second Edition.
- Calne, D.B., Snow, B.J. & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 32, S125-127.
- Carskadon, M.A. & Bement, W.C. (2005a). Normal human sleep : An overview. In: Kryger H, Roth T, Dement WC. (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders, 104-120.
- Carskadon, M.A. & Rechtschaffen, A. (2005b). Monitoring and staging human sleep. In: Kryger H, Roth T, Dement WC. (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1359–1377.

- Caselli, R.J., Chen, K., Bandy, D., Smilovici, O., Boeve, B.F., Osborne D.,... Reiman, E.M. (2006). A preliminary fluorodeoxyglucose positron emission tomography study in healthy adults reporting dream-enactment behavior. Sleep, 29, 927-933.
- Cerf-Ducastel, B. & Murphy, C. (2006). Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. Neuroimage, 31, 386-396.
- Chaudhuri, K.R. (2001). Autonomic dysfunction in movement disorders. Current Opinion in Neurology, 14, 505-511.
- Chaudhuri, K.R. & Schapira, A.H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol, 8, 464-474.
- Claassen, D.O., Josephs, K.A., Ahlskog, J.E., Silber, M.H., Tippmann-Peikert, M & Boeve, B.F. (2010) REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. Neurology, 75, 494-499.
- Cochen, V., Arnulf, I., Demeret, S., Neulat, M.L., Gourlet, V., Drouot, X., ... Bolgert, F. (2005). Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. Brain, 128, 2535-2545.
- Collerton, D., Burn, D., McKeith, I. & O'Brien, J. (2003). Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. Dement Geriatr Cogn Disord, 16, 229-237.
- Colloby, S.J., Fenwick, J.D., Williams, E.D., Paling, S.M., Lobotesis, K., Ballard, C.,... O'Brien JT. (2002). A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 29, 615-622.

- Crick, F. & Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. Nature, 304, 111-114.
- Culebras, A. & Moore, J.T. (1989). Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. Neurology, 39, 1519-1523.
- Dang-Vu, T.T., Desseilles, M., Peigneux, P. & Maquet, P. (2006). A role for sleep in brain plasticity. Pediatr Rehabil, 9, 98-118.
- Dang-Vu, T.T., Gagnon, J.F., Vendette, M., Soucy, J.P., Postuma, R.B. & Montplaisir, J. (2012). Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. Neurology, sous presse [Epub ahead of print].
- Dauvilliers, Y., Rompré, S., Gagnon, J.F., Vendette, M., Petit, D. & Montplaisir, J. (2007). REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. Sleep, 30, 844-849.
- Defebvre L. (2007). La maladie de Parkinson et les syndromes apparentés. Médecine Nucléaire, 31, 304-313.
- Dement, W. (1955). Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. J Neurol Ment Dis, 122, 263-269.
- Dement, W.C. & N. Kleitman. (1957). The Relation of Eye Movements during Sleep to Dream Activity: An Objective Method for the Study of Dreaming. Journal of Experimental Psychology, 53, 339-346.
- Diekelmann, S & Born, J. (2010). The memory function of sleep. Nat Rev Neurosci, 11, 114-126.
- Dubois, B. & Albert, M.L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? Lancet Neurol, 3, 246-248.

- Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32:489-502.
- Eidelberg, D., Moeller, J.R., Dhawan, V., Spetsieris, P., Takikawa, S., Ishikawa, T.,... Przedborski, S. (1994). The metabolic topography of parkinsonism. J Cereb Blood Flow Metab, 14, 783-801.
- Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F.J. & Tatsch, K. (2000). Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: Comparison with Parkinson's disease and controls. Brain, 123, 1155–1160.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. Lancet Neurol, 2, 229–237.
- Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent developments in Parkinson's disease. II. New York: 1987;153-163.
- Fantini, M.L., Corona, A., Clerici, S. & Ferini-Strambi, L. (2005). Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. Neurology, 65, 1010-1015.
- Fantini, M.L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S. & Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep, 34, 619-625.
- Fantini, L., Gagnon, J.-F., Petit, D., Rompré, S., Décary, A., Carrier, J. & Montplaisir, J. (2003). Slowing of EEG in idiopathic REM sleep behavior disorder. Annals of Neurology, 53, 774-780.

- Fantini, M.L., Michaud, M., Gosselin, N., Lavigne, G. & Montplaisir, J. (2002). Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. Neurology, *59*, 1889-1894.
- Farnsworth, D. (1943). The Farnsworth 100-hue test and dichotomous tests for color vision. (1943). J Optom Soc Am, *33*, 568-578.
- Feigin, A., Antonini, A., Fukuda, M., De Notaris, R., Benti, R., Pezzoli, G.,... Eidelberg, D. (2002). Tc-99m ethylene cysteinate dimer SPECT in the differential diagnosis of parkinsonism. Mov Disord, *17*, 1265-1270.
- Ferini-Strambi, L., Gioia, D.I., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M. & Cappa, S.F. (2004). Neuropsychological assesment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) Does the idiopathic form really exist? Neurology, *62*, 41-44.
- Ferman, T.J., Boeve, B.F., Smith, G.E., Lin, S.C., Silber, M.H., Pedraza, O., ... Dickson D.W. (2011). Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. Neurology, *77*, 875-882.
- Firbank, M.J., Burn, D.J., McKeith, I.G. & O'Brien, J.T. (2005). Longitudinal study of cerebral blood flow SPECT in Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. Int J Geriatr Psychiatry, *20*, 776-782.
- Firbank, M.J., Colloby, S.J., Burn, D.J., McKeith, I.G. & O'Brien J.T. (2003). Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. Neuroimage, *20*, 1309-1319.
- Fujishiro, H., Iseki, E., Murayama, N., Yamamoto, R., Higashi, S., Kasanuki, K.,... Sato K. (2010). Diffuse occipital hypometabolism on [18 F]-FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: prodromal dementia with Lewy bodies? Psychogeriatrics, *10*, 144-152.

- Gagnon, J.F., Bédard, M.A., Fantini, M.L., Petit, D., Panisset, M., Rompré, S.,... Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59, 585-589.
- Gagnon, J.F., Bertrand, J.A. & Génier-Marchand, D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol*, 3, 82. [Epub 2012 May 17].
- Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Bédard, M.A., Petit, D., Carrier, J., Rompré, S.,... Montplaisir J. (2004). Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology*, 62, 401–406.
- Gagnon, J.F., Petit, D., Fantini, M.L., Rompré, S., Gauthier, S., Panisset, M.,... Montplaisir, J. (2006b). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep*, 29, 1321-1325.
- Gagnon, J.F., Postuma, R.B., Mazza, S., Doyon, J. & Montplaisir, J. (2006a). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*, 5, 424-432.
- Gagnon, J.F., Vendette, M., Postuma, R.B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez J., Panisset M. & Montplaisir J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 66, 39-47.
- Gaudreault, P.O., Gagnon, J.F., Montplaisir, J., Vendette, M., Postuma, R.B.,... Gosselin, N. (2012). Abnormal occipital event-related potentials in Parkinson's disease with concomitant REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, sous presse. doi:pii: S1353-8020(12)00382-3.10.1016/j.parkreldis.2012.10.006. [Epub ahead of print]
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R.C., Ritchie, K., Broich, K.,... Winblad, B. (2006). International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270.

- Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. (2001). Nat Rev Neurosci, 2, 492-501.
- Halliday, G.M. & McCann, H. (2010). The progression of pathology in Parkinson's disease. Ann N Y Acad Sci, 1184, 188–195.
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T.,... Iwamoto, T. (2011). Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. Eur J Neurol, 18, 784-788.
- Hendricks, J., Morrison, A. & Mann, G. (1982). Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. Brain Res, 239, 81–105.
- Hosokai, Y., Nishio, Y., Hirayama, K., Takeda, A., Ishioka, T., Sawada, Y.,... Mori, E. (2009). Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. Mov Disord, 24, 854-862.
- Hu, M.T., Taylor-Robinson, S.D., Chaudhuri, K.R., Bell, J.D., Labbé, C., Cunningham, V.J.,...Brooks, D.J. (2000). Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. Brain, 123, 340-352.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. & Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 55, 181-184.
- Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V. & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology, 70, 1470-1407 [Epub 2008 Mar 26].

- Hsu, J.L., Jung, T.P., Hsu, C.Y., Hsu, W.C., Chen, Y.K., Duann, J.R.,...Makeig, S. (2007). Regional CBF changes in Parkinson's disease: a correlation with motor dysfunction. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 34, 1458-1466 [Epub 2007 Apr 17].
- Imon, Y., Matsuda, H., Ogawa, M., Kogure, D. & Sunohara N. (1999). SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease. J Nucl Med, 40, 1583-1589.
- Iranzo, A., Isetta, V. & Molinuevo J.L. (2010a). Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep Med, 11, 534-539.
- Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M.,... Santamaria, J. Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. (2010b). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. Lancet Neurol, 9, 1070-1077.
- Iranzo, A., Molinuevo, J.L., Santamaría, J., Serradell, M., Martí, M.J., Valldeoriola, F. & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurology, 5, 572-577.
- Iranzo, A., Santamaria, J. & Tolosa, E. (2009). The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. Sleep Med Rev, 13, 385-401.
- Jones, B.E. (1991). Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. Neuroscience, 40, 637-656.
- Jouvet, M. (1962). Recherche sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. Arch Ital Biol, 1090, 125-206.

- Jouvet, M. (1992). Le sommeil et le rêve, Ed Odile Jacob, 220 p.
- Jouvet M & Delorme F. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. C R Soc Biol, 159, 895–899.
- Jouvet, M. & Michel, F. (1959). Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. CR Soc Biol, 153, 422–425.
- Kasama, S., Tachibana, H., Kawabata, K. & Yoshikawa H. (2005). Cerebral blood flow in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease according to three-dimensional stereotactic surface projection imaging. Dement Geriatr Cogn Disord, 19, 266-275.
- Lai, Y.Y., Hsieh, K.C., Nguyen, D., Peever, J. & Siegel J.M. (2008). Neurotoxic lesions at the ventral mesopontine junction change sleep time and muscle activity during sleep: an animal model of motor disorders in sleep. Neuroscience, 154, 431-443.
- Lai, Y.Y. & Siegel, J. (1988). Medullary regions mediating atonia. J Neurosci, 8, 4790–4796.
- Lai, Y.Y. & Siegel, J.M. (1990). Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. J Neurosci, 10, 2727–2734.
- Levine, D.N., Warach, J. & Farah, M. (1985). Two visual systems in mental imagery: dissociation of "what" and "where" in imagery disorders due to bilateral posterior cerebral lesions. Neurology, 35, 1010-1018.
- Limousin, N., Dehais, C., Gout, O., Héran, F., Oudiette, D. & Arnulf, I. (2009). A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). Sleep Med, 10, 1059-1062.

- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C.H., Goldman, J.G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B.,... Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. Mov Disord, 26, 1814-1824. doi: 10.1002/mds.23823. [Epub 2011 Jun 9].
- Lobotesis, K., Fenwick, J.D., Phipps, A., Ryman, A., Swann, A., Ballard, C.,... O'Brien, J.T. (2001). Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. Neurology, 56, 643-649.
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M. & Saper, C.B. (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature, 441, 589-594.
- Luppi, P.H., Clément, O., Sapin, E., Gervasoni, D., Peyron, C., Léger, L., ...Fort, P. (2011). The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behaviour disorder. Sleep Med Rev, 15, 153–163.
- Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P.G., Dhawan, V. & Eidelberg D. (2007) Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 27, 597-605.
- Mahowald, M. & Schenck, C. (2000). REM sleep behavior disorder. In: Kryger M, Roth T, Dement W. (Eds). Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders; p. 724–741.
- Manni, R. & Terzaghi, M. (2005). REM behavior disorder associated with epileptic seizures. Neurology, 8, 883-884.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. Science, 294, 1048-1052.

- Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L.,... Monaca C. (2010). REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*, 257, 383-391. [Epub 2009 Sep 30].
- Massicotte-Marquez, J., Décary, A., Gagnon, J.F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R.B.,...Montplaisir J.Y. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 70, 1250-1257.
- Mazza, S., Soucy, J.P., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J.,... Montplaisir, J. (2006). Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67, 1618-1622.
- McKeith, I., O'Brien, J., Walker, Z., Tatsch, K., Booij, J., Darcourt, J.,... Reininger, C. DLB Study Group. (2007). Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*, 6, 305–313.
- McKeith, I., Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-Mansfield, J., Dickson, D.,...Reid W; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. (2004). Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*, 3, 19–28.
- McKeith, I., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldan H.,...Yamada M. (2005). Diagnosis and management of Dementia with Lewy Bodies: third Report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65, 1863–1872.
- McShane, R.H., Nagy, Z., Esiri, M.M., King, E., Joachim, C., Sullivan, N. & Smith, A.D. (2001). Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70, 739-743.

- Metzler-Baddeley C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. Cortex, 43, 583-600.
- Minoshima, S., Foster, N.L., Sima, A.A., Frey, K.A., Albin, R.L. & Kuhl, D.E. (2001) Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. Ann Neurol, 50, 358-365.
- Mito, Y., Yoshida, K., Yabe, I., Makino, K., Hirotani, M., Tashiro, K.,... Sasaki, H. (2005). Brain 3D-SSP SPECT analysis in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with and without dementia, and Alzheimer's disease. Clin Neurol Neurosurg. 107, 396-403.
- Mori, E., Shimomura, T., Fujimori, M., Hirono, N., Imamura, T., Hashimoto, M.,... Hanihara, T. (2000). Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies. Archive Neurology, 57, 489-493.
- Mosimann, U.P., Mather, G., Wesnes, K.A., O'Brien, J.T., Burn, D.J. & McKeith I.G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. Neurology, 14, 2091-2096.
- Moeller, J.R. & Eidelberg, D. (1997) Divergent expression of regional metabolic topographies in Parkinson's disease and normal ageing. Brain, 120, 2197-2206.
- Molano, J., Boeve, B., Ferman, T., Smith, G., Parisi, J., Dickson, D.,... Petersen, R. (2010). Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. Brain, 133, 540-556 [Epub 2009 Nov 4].
- Montplaisir, J., Michaud, M., Denesle, R. & Gosselin, A. (2000). Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. Sleep Medicine, 1, 163-167.

- Morrison, A.R. & Bowker, R.M. (1975). The biological significance of PGO spikes in the sleeping cat. Acta Neurobiol Exp, 35, 821-840.
- Müller, T., Kuhn, W., Büttner, T., Eising, E., Coenen, H., Haas, M. & Przuntek, H. (1998). Colour vision abnormalities do not correlate with dopaminergic nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. J Neurol, 245, 659-664.
- Nobili, F., Abbruzzese, G., Morbelli, S., Marchese, R., Girtler, N., Dessi, B.,... Rodriguez, G. (2009). Amnestic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. Mov Disord, 24, 414-421.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, A., Hansen, S., Wallin, A. (2010) Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 81, 541–546.
- O'Brien, J.L., O'Keefe, K.M., LaViolette, P.S., DeLuca, A.N., Blacker, D., Dickerson, B.C. & Sperling, R.A. (2010). Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. Neurology, 74, 1969–1976.
- Ohayon, M.M., Caulet, M. & Priest, R.G. (1997). Violent behavior during sleep. Journal of Clinical Psychiatry, 58, 369-376.
- Ohayon, M.M., Carskadon, M.A., Guilleminault, C. & Vitiello, M.V. (2004). Meta-analysis of quaitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals : Developping normative sleep values across the human lifespan. Sleep, 27, 1255-1273.
- Olson, E.J., Boeve, B.F. & Silber, M.H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain, 123, 331-339.

- Osaki, Y., Morita, Y., Fukumoto, M., Akagi, N., Yoshida, S. & Doi, Y. (2005). Three-dimensional stereotactic surface projection SPECT analysis in Parkinson's disease with and without dementia. Mov Disord, 20, 999-1005.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X. & Maquet, P. (2001) Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. NeuroReport, 12, 111-124.
- Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med, 256, 183–194.
- Petersen, R.C. & Morris, J.C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. Arch Neurol, 62, 1160–1163.
- Petit, D., Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Ferini-Strambi, L., Montplaisir J. (2004) Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. J Psychosom Res, 56, 487-496.
- Plazzi, G. & Montagna, P. (2002). Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. Sleep Med, 3, 437-439.
- Ponsen, M.M., Stoffers, D., Booij, J., Van Eck-Smit, B.L., Wolters, E.Ch. & Berendse, H.W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Annals of Neurology, 56, 173-181.
- Postuma, R.B., Bertrand, J.A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S.,... Gagnon, J.F. (2012d). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. Mov Disord, 27, 720-726. doi: 10.1002/mds.24939 [Epub 2012 Feb 9].
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F & Montplaisir, J.Y. (2012a) REM sleep behavior disorder: From dreams to neurodegeneration. Neurobiol Dis, 46, 553-558.

- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Montplaisir, J. (2012b). RBD as a biomarker for neurodegeneration: The past 10years. *Sleep Med.*, sous presse. doi:pii: S1389-9457(12)00329-2. [Epub ahead of print]
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Rompré, S. & Montplaisir J.Y. (2010a) Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, 74, 239-244.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., Fantini, M.L., Massicotte-Marquez, J. & Montplaisir J.Y. (2009a) Quantifying the risk of Neurodegenerative Disease in Idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72, 1296-1300.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M. & Montplaisir, J.Y. (2009b) Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*, 132, 3298-3307.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., Charland, K. & Montplaisir J. (2008a) Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 23, 1665-1672 doi: 10.1002/mds.22099.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., Charland, K. & Montplaisir, J. (2008b). REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 1117-1121. doi: 10.1136/jnnp.2008.149195. [Epub 2008 Aug 5].
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., Desjardins, C. & Montplaisir J.Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 69, 811-818.

- Postuma, R.B., Lanfranchi, P.A., Blais, H., Gagnon, J.F. & Montplaisir, J.Y. (2010b). Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. Mov. Disord. **25**, 2304–2310.
- Postuma, R.B., Lang, A.E., Gagnon, J.F., Pelletier, A. & Montplaisir, J.Y. (2012c) How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. Brain, **135**, 1860-1870. [Epub 2012 May 4].
- Postuma, R.B., Lang, A.E., Massicotte-Marquez, J. & Montplaisir, J. (2006) Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology, **66**, 845-851.
- Price, M.J., Feldman, R.G., Adelberg, D. & Kayne H. (1992). Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. Neurology, **42**, 887-890.
- Putch, D., Brickhouse, M., O'Keefe, K., Sullivan, C., Rentz, D., Marshall, G.,... Sperling, R. (2011). Hippocampal hyperactivation associated with cortical thinning in Alzheimer's disease signature regions in non-demented elderly adults. J Neurosci, **31**, 17680-1788.
- Raz-de-marée: Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada, Société de la maladie d'Alzheimer (2010), rapport fondée sur l'étude effectuée par risk analytica à la demande de la Société Alzheimer du Canada. Documents disponible au <http://www.alzheimer.ca>.
- Redline, S., Kirchner, H.L., Quan, S.F., Gottlieb, D.J., Kapur, V. & Newman A. (2004). The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. Arch Intern Med, **164**, 406-418.
- Ross, G.W., Petrovitch, H., Abbott, R.D., Tanner, C.M., Popper, J., Masaki, K.,... White, L.R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. Ann. Neurol, **63**, 167–173.

- Sakai, K. (1985). Neurons responsible for paradoxical sleep. In: Wauquier A, Janssen Research Foundation (Eds). Sleep: neurotransmitters and neuromodulators. Raven, New York, pp 29–42.
- Sakai, K. (1988). Executive mechanism of paradoxical sleep. Arch. Ital. Biol, 126, 239-257.
- Sakai, K., Crochet, S. & Onoe, H. (2001). Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. Arch Ital Biol, 139, 93-107.
- Sawada, H., Udaka, F., Kameyama, M., Seriu, N., Nishinaka, K., Shindou, K.,... Okumiya K. (1992). SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 55, 960-963.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Ettinger, M.G. & Mahowald, H.W. (1986) Chronic behavioural disorders of human REM Sleep: A New catagorie of parasomnia. Sleep, 9, 293-308.
- Schenck, C.H., Hurwitz, T.D. & Mahowald M.W. (1993). Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. J Sleep Res, 2, 224-231.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R. & Mahowald. M.W. (1996). Delayed emergence of a Parkinson disorder in 38p.cent of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Neurology, 46, 388-393.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R. & Mahowald, M.W. (2003) REM Behavior Disorder (RBD): Delayed Emergence of Parkinsonism and/or dementia in 65 % of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimun & maximum tonic and/or pahsic electromyographic abnormalities foud during REM sleep. Sleep, 26, A316.

- Schenck, C.H. & Mahowald, M.W. (1992) Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. Annals of Neurology, 32, 3-10.
- Schenck, C.H. & Mahowald, H.W. (2002) REM sleep behavior disorder: clinical development and neuroscience perspective 16 years after its normal identification in Sleep. Sleep, 25, 120-138.
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K.,...Poewe, W. SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group Sleep Innsbruck Barcelona Group. (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. Ann Neurol, 69, 400-407.
- Sattler, C., Toro, P., Schönknecht, P. & Schröder, J. (2012). Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Psychiatry Res, 196, 90-95. [Epub 2012 Mar 4].
- Shirakawa, S., Takeuchi, N., Uchimura, N., Ohyama, T., Maeda, H., Abe, T.,... Ohshima, H. (2002). Study of image findings in rapid eye movement sleep behavioural disorder. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 56, 291-292.
- Siegle, J.M. (2001) The REM sleep memory consolidation hypothesis. Science, 294, 1058-1063.
- Siegle, J.M. (2005a).Clues to the functions of mammalian sleep. Nature, 437, 1264-1271.
- Siegel, J.M. (2005b). Brainstem mechanisms generating REM sleep. In: Kryger H, Roth T, Dement WC. (Eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders, 104-120.

- Siegel, J. (2006). The stuff dreams are made of: anatomical substrates of REM sleep. Nature Neurosci, 9, 721–722.
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B. & Trenkwalder, C. (2011). Associated factors for REM sleep behaviour disorder in Parkinson disease. Neurology, 77, 1048–1054.
- Smith, C.T., Kitahama, K., Valatx, J.L. & Jouvet, M. (1974) Increased paradoxical sleep in mice during acquisition of a shock avoidance task. Brain Res, 77, 221-230.
- Spampinato, U., Habert, M.O., Mas, J.L., Bourdel, M.C., Ziegler, M., de Recondo, J.,... Rondot P. (1991). (99mTc)-HM-PAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 54, 787-792.
- Tiraboschi, P., Salmon, D.P., Hansen, L.A., Hofstetter, R.C., Thal, L.J. & Corey-Bloom J. (2006) What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? Brain, 129, 729-735.
- Terzaghi, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Zambrelli, E., Pasotti, C., Rustioni, V. & Manni, R. (2008) Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? Sleep Med, 9, 343-351.
- Teune, L.K., Bartels, A.L., de Jong, B.M., Willemsen, A.T., Eshuis, S.A., de Vries, J.J.,... Leenders, K.L. (2010). Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. Mov Disord, 25, 2395-2404.
- Tröster, A.I. (2008). Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. Neuropsychol Rev, 18, 103-119.

- Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S.,...Okawa, M. (1995). Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. Neurology, 45, 709-712.
- Unger, M.M., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, J.T., Keil, B., Stiasny-Kolster, K.,... Knake, S. (2010). Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. Sleep, 33, 767–773.
- Vander Borght, T., Minoshima, S., Giordani, B., Foster, N.L., Frey, K.A., Berent, S.,... Kuhl, D.E. (1997). Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. J Nucl Med, 38, 797-802.
- Vendette, M., Gagnon, J.F., Décary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R.B., Doyon, J.,... Montplaisir J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. Neurology, 69, 1843-1849.
- Vetrugno, R., Provini, F., Cortelli, P., Plazzi, G., Lotti, E.M., Pierangeli, G., ... Montagna, P. (2004). Sleep disorders In multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. SleepMed, 5, 21–30.
- Wallin, A., Ekberg, S., Lind, K., Milos, V., Granérus, A.K. & Granerus, G. (2007). Posterior cortical brain dysfunction in cognitively impaired patients with Parkinson's disease--a rCBF scintigraphy study. Acta Neurol Scand, 116, 347-354. [Epub 2007 Oct 10].
- Webster, H.H. & Jones, B.E. (1988). Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. Brain Res, 458, 285–302.
- Ziemssen, T., Fuchs, G., Greulich, W., Reichmann, H., Schwarz, M. & Herting B. Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders. J Neurol, 258 (Suppl 2):S339-345

- Zambelis, T., Paparrigopoulos, T. & Soldatos, C.R. (2002). REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 821–822.
- Zulley, J. (1980). Distribution of REM sleep in entrained 24 hour and free-running sleep--wake cycles. *Sleep*, 2, 377-389.

Annexe 1 Critères diagnostiques du TCSP

Critères diagnostiques du trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) « International Classification of Sleep Disorders » (ICSD-II, 2005)^a

- A) Présence, pendant l'enregistrement polysomnographique, de tonus musculaire en sommeil paradoxal caractérisé par une élévation excessive de l'activité électromyographique (EMG) tonique et/ou phasique au niveau des membres ou du menton. [L'activité EMG tonique doit être égale ou supérieure à 30% et l'activité EMG phasique doit être égale ou supérieure à 15%].^b
- B) Au moins l'une des caractéristiques suivantes:
 - i. Présence d'une histoire clinique de comportements perturbants, à risque de blessures ou potentiellement à risque de blessures, survenant durant le sommeil.
 - ii. Présence de manifestations comportementales durant le sommeil paradoxal documentées pendant l'enregistrement polysomnographique.
- C) Absence d'une activité électroencéphalographique épileptique durant le sommeil paradoxal permettant ainsi de distinguer le TCSP d'une épilepsie nocturne.
- D) Le TCSP ne peut pas être expliqué par un autre trouble du sommeil, un désordre neurologique ou médical, un désordre mental, l'utilisation d'une médication ou l'abus de substances.

^a American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. (2005). The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. (2th ed.). Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine.

^b Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, Postuma RB, Dauvilliers Y, Desautels A, Rompré S, Paquet J. (2010) Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. Mov Disord, 25, 2044-2051.

Annexe 2 Critères diagnostiques du TCL

Critères diagnostiques du trouble cognitif léger (TCL) (Petersen 2004 ^a; Petersen & Morris 2005 ^b)

- 1) Présence d'une plainte cognitive subjective du patient ou d'un proche;
 - 2) Présence objective d'un déclin cognitif aux épreuves neuropsychologiques en comparaison aux individus du même âge et du même niveau d'éducation;
 - 3) Préservation des activités quotidiennes.
-

^a Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med, 256, 183–194.

^b Petersen, R.C. & Morris, J.C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. Arch Neurol, 62, 1160–1163.

Annexe 3 Critères diagnostiques du TCL dans la MP

Critères diagnostiques du trouble cognitif léger (TCL) dans la Maladie de Parkinson (MP)

« Movement Disorder Society, Task Force Guidelines » Litvan et al., 2012 ^a

(Traduction libre)

1. Critères d'inclusion

- Diagnostic d'une MP selon les critères du « UK PD Brain Bank Criteria; ^b
- Déclin des habiletés cognitives, dans le contexte d'une MP, rapporté par le patient, un proche ou observé par un clinicien;
- Perturbations cognitives lors d'une évaluation neuropsychologique formelle ou à une échelle de fonctionnement cognitif global;
- Les atteintes cognitives ne sont pas suffisantes pour interférer de façon significative avec l'indépendance fonctionnelle, même si des difficultés subtiles peuvent se manifester lors de tâches complexes du fonctionnement quotidien.

2. Critères d'exclusion

- Diagnostic d'une maladie de parkinson avec démence selon les critères proposés par Movement Disorder Society Task Force Guidelines; ^c
- Les perturbations cognitives ne doivent pas être mieux expliquées par un délirium, un accident vasculaire-cérébral, des anomalies métaboliques, une dépression majeure, les effets secondaires de la médication et/ou un traumatisme crânien).
- Autres conditions associées à une MP qui pourraient influencer de façon significative les résultats aux épreuves cognitives (i.e. troubles moteurs, anxiété, dépression, attaque de fatigue excessive et/ou symptômes psychotiques).

3. Catégories de niveau I et II :

Niveau I : Évaluation abrégée

- Perturbations des habiletés cognitives à une échelle de fonctionnement cognitif global, ou
- Anomalies de la performance à au moins deux épreuves lors d'une évaluation neuropsychologique abrégée (i.e. incluant moins de deux épreuves dans chacun des cinq domaines cognitifs, ou lorsque que moins de cinq domaines cognitifs sont évalués.

Niveau II : Évaluation complète

- Évaluation du fonctionnement cognitif incluant deux épreuves dans chacun des cinq domaines de la cognition (i.e. Attention/Mémoire de travail; Fonctions exécutives; Langage, Mémoire; Fonctions visuo-spatiales).
- Perturbations à au moins deux épreuves neuropsychologiques; les perturbations peuvent se manifester à deux épreuves d'un même domaine cognitif ou à une seule épreuve dans deux domaines différents de la cognition.
- Les perturbations aux épreuves neuropsychologiques doivent être démontrées par :
Une performance située entre 1 à 2 écart-types sous la norme, ou un déclin significatif de la performance démontré à une série d'évaluation cognitive, ou un déclin significatif par rapport au niveau pré-morbide estimé.

4. Sous-types de TCL dans la MP

(Optionnel; nécessite deux épreuves dans chacun des cinq domaines de la cognition (i.e. Attention/Mémoire de travail; Fonctions exécutives; Langage, Mémoire; Fonctions visuo-spatiales))

MP + TCL domaine unique

Perturbations de la performance à deux épreuves d'un même domaine cognitif (Spécifier le domaine), alors que les autres domaines demeurent intacts.

MP + TCL domaine multiple

Perturbations de la performance à au moins une épreuve dans deux domaines cognitifs ou plus (spécifier les domaines).

^a Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C.H., Goldman, J.G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B.,... Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 26, 1814-1824.

^b Gibb, W.R. & Lees, A.J. (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 745-752.

^c Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y..., Dubois, B. (2007) Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 1689-1707.

Curriculum Vitea

Études universitaires

2004-2006

M.Sc. Psychologie recherche
Université de Montréal

2001-2004

B.Sc. Psychologie, Honneur
Université de Montréal

Expériences de recherche

2011-2012

Assistante de recherche
Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM)
Dr Sven Jouert et Dre Isabelle Rouleau

2004-2006

Assistante de recherche
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques
Dre Anne Décary

Expériences cliniques

2012-2013

Assistante superviseure de stage en neuropsychologie cinique Adulte
Université de Montréal - Dre Anne Décary, PhD neuropsychologie

2009-2010

Assistante superviseure de stage en neuropsychologie clinique Enfant
Université de Montréal - Nadia Lessard, PhD, neuropsychologue

Prix et Bourses

2012 Bourse d'excellence FAS Université de Montréal 5000.00 CAN\$

2009 Prix Université de Montréal Présentation par affiche 1000.00 CAN\$

2008 Prix Fondation de l'Hôpital du Sacré-Cœur Présentation Orale 250.00 CAN\$

2007 Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) 30 000.00 CAN\$

2007 Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) déclinée 20 000.00 CAN\$

2006 Prix « Sleep Research Society Meritorious Abstract Award » 400.00 US\$

2005 Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) 15 000.00 CAN\$

2005 Bourse de formation FORMSAV (IRSC) 6 000.00 CAN\$

2004 Bourse d'excellence FAS Université de Montréal 2 500.00 CAN\$

2004 Bourses de la fondation J.-A. de Sève 10 000.00 CAN\$

Publications

Vendette M, Montplaisir J, Gosselin J, Soucy JP, Postuma RB, Dang-Vu TT et Gagnon JF. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, **2012**, 27, 1255-1261.

Vendette M, Gagnon JF, Soucy JP, Gosselin N, Postuma BR, Tuineag M, Godin I, Montplaisir JM. Brain perfusion in REM sleep behavior disorder and association with markers of neurodegeneration. *Movement Disorders*, **2011**, 26, 1717-1724.

Vendette M, Gagnon JF, Décary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyen J, Panisset M and Montplaisir JY. REM Sleep Behavior Disorder Predicts Cognitive Impairment in Parkinson. *Neurology*, **2007**; 69 (19): 1843-1849.

Dang-Vu TT, Gagnon JF, **Vendette M**, Soucy JP, Postuma RB, Montplaisir J. Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. **2012**, sous presse.

Gaudreault PO, Gagnon JF, Montplaisir J, **Vendette M**, Postuma RB, Gagnon K, Gosselin N. Abnormal occipital event-related potentials in Parkinson's disease with concomitant REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, **2012**, sous presse.

Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, **Vendette M**, Rios Romenets S, Panisset M, Gagnon JF. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, **2012**, 27, 720-726.

Postuma RB, Gagnon JF, **Vendette M**, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement behavior disorder. *Annals of Neurology*, **2011**, 69, 811-818.

Gagnon JF, **Vendette M**, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, Montplaisir J. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, **2009**, 66, 39-47.

Postuma RB, Gagnon JF, **Vendette M**, Montplaisir J. Markers of Neurodegeneration in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson's disease. *Brain*, **2009**, 132, 3298-3307.

Postuma RB, Gagnon JF, **Vendette M**, Montplaisir JY. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Movement Disorders*, **2009**, 24, 2225-2232.

Postuma RB, Gagnon JF, **Vendette M**, Fantini L, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, **2009**, 72, 1296-1300.

Postuma RB, Gagnon JF, **Vendette M**, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Movement disorders*, **2008**, 23, 1665-1672.

Postuma RB, Gagnon JF, **Vendette M**, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *JNNP*, **2008**, 79, 1117-1121.

Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon JF, **Vendette M**, Mathieu A, Postuma RB, Carrier J, Montplaisir J. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. **2008**, 70, 1250-1257.

Dauvilliers Y, Rompré S, Gagnon JF, **Vendette M**, Petit D, Montplaisir J. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep*, **2007**, 30, 844-849.

Montplaisir J, Gagnon JF, Postuma RB, **Vendette M**. REM sleep parasomnias. In: Montagna P and Chokroverty S (Eds), *Sleep Disorders Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier: Edinburgh, **2006**.

Décary A, **Vendette M**, Massicotte-Marquez J, Mathieu A. A preliminary study of the impact of age-related pathologies on cognitive functioning and waking EEG. *North American Journal of Psychology*, **2005**, 7, 469-480.

Massicotte-Marquez J, Carrier J, Décary A, Mathieu A, **Vendette M**, Petit D, Montplaisir J. Slow-wave sleep and delta power in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, **2005**, 57, 277-282.